

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **06-080617**
 (43)Date of publication of application : **22.03.1994**

(51)Int.CI.

C07C233/47
 B01J 31/24
 // C07B 53/00
 C07B 61/00

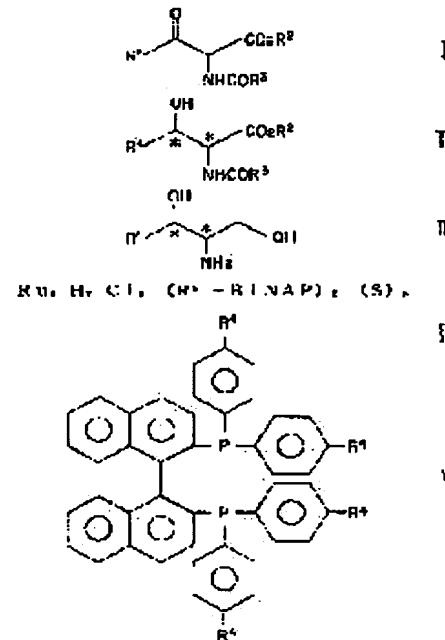
(21)Application number : **04-255443**(22)Date of filing : **01.09.1992**(71)Applicant : **TAKASAGO INTERNATL CORP**(72)Inventor : **MATSUDA HIROYUKI
 YAMAMOTO TAKESHI
 SATO TOSHIYA**

(54) PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE DIHYDROSPHINGOSINES

(57)Abstract:

PURPOSE: To safely and simply obtain the subject compounds by asymmetrically hydrogenating a 2-N-acylamino-higher acylacetic acid ester compound as a raw material in the presence of a catalyst of an Ru-optically active phosphine complex and then carrying out the hydrolysis and reduction.

CONSTITUTION: A 2-N-acylamino-higher acylacetic acid ester compound of formula I (R1 is 11-21C alkyl; R2 is alkyl, phenyl or benzyl; R3 is H, alkyl, alkoxy, alkyl, phenyl or benzyloxy) is asymmetrically hydrogenated in the presence of a ruthenium-optically active phosphine complex catalyst to provide an optically active 2-N-acylamino-3-hydroxy higher carboxylic acid derivative of formula II. The steric configuration of the OH at the 3-position, as desired, is then inverted and the hydrolysis and reduction are carried out to afford the objective optically active dihydrosphingosines of formula III. A catalyst of formula IV [R4-BINAP is formula V (R4 is H, methyl or tert-butyl); S is tertiary amine; (y) is 0 or 1; (x) is 1 or 2; (z) is 1 or 4; (p) is 0 or 1] is preferred as the catalyst.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] **12.12.1997**

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] **2976214**

[Date of registration] **10.09.1999**

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's

* NOTICES *

JPO and NCIPPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

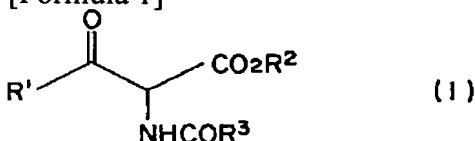
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

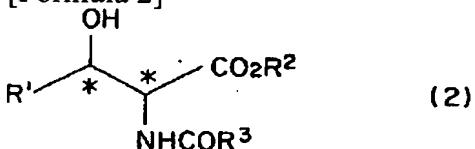
[Claim 1] The following general formula (1)

[Formula 1]



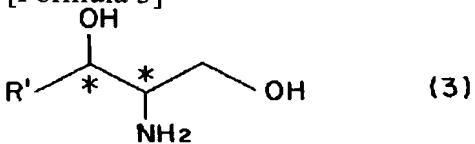
(As for R1, a carbon atomic number shows 11 - 21 high-class alkyl groups among a formula.) R2 The phenyl group which may be permuted by the low-grade alkyl group, the low-grade alkyl group, or the lower alkoxy group, Or the benzyl which may be permuted by the low-grade alkyl group or the lower alkoxy group is shown. R3 The phenyl group which may be permuted by a hydrogen atom, the low-grade alkyl group, the lower alkoxy group, the low-grade alkyl group, or the lower alkoxy group, or the benzyloxy radical which may be permuted by the low-grade alkyl group or the lower alkoxy group -- being shown -- the 2-N-acylamino-high-class acyl acetic-ester compound expressed -- a ruthenium-optical-activity phosphine complex -- a catalyst -- carrying out -- dissymmetry hydrogenation -- carrying out -- the following general formula (2)

[Formula 2]



the optical activity expressed with (it is shown that * mark is optical activity and R1, R2, and R3 have the same meaning as the above among a formula) -- the following general formula (3) which obtains a 2-N-acylamino-3-hydroxy high-class carboxylic-acid derivative, and is subsequently characterized by hydrolyzing and returning this after reversing the 3rd place of the configuration of a hydroxyl group if needed

[Formula 3]

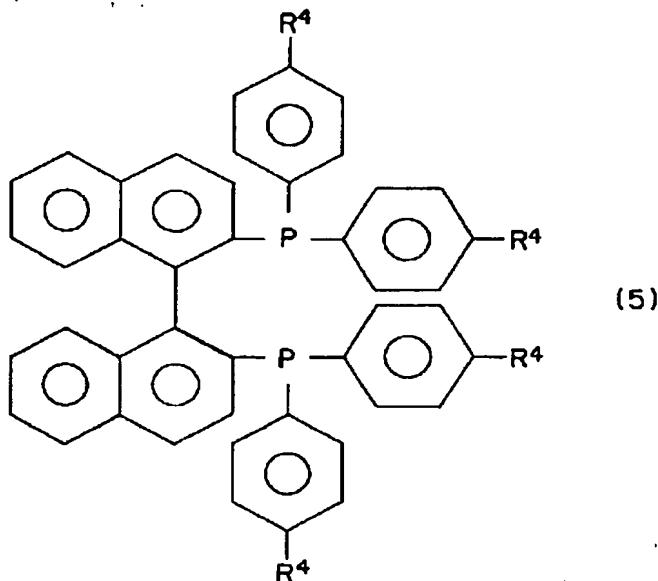


It is the manufacture approach of optical-activity dihydrosphingosines expressed with (R1 and * mark have the same meaning as the above among a formula).

[Claim 2] A ruthenium-optical-activity phosphine complex is the following general formula (4).

Rux Hy Clz 2 (R4-BINAP) (the inside of a formula and R4-BINAP are the following general formula (5))
(S) p (4)

[Formula 4]



the third class phosphine of optical activity come out of and expressed -- being shown -- R4 the time of a hydrogen atom, a methyl group, or tert-butyl being shown, S showing the third class amine, in x, 2 and z showing 4, p showing 1, when y is 0, and y being 1 -- x -- 1 and z -- 1 and p -- 0 -- being shown -- the manufacture approach according to claim 1 which is what is expressed.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

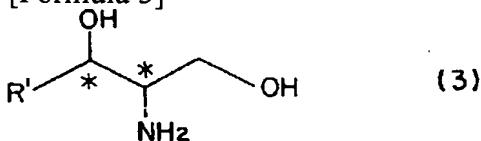
[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention is the following general formula (3).

[0002]

[Formula 5]



[0003] It is related with the manufacture approach of optical-activity dihydrosphingosines expressed with (a carbon atomic number shows 11 to 21 high-class alkyl groups among a formula, as for R1, and it is shown that * mark is optical activity). The optical-activity dihydrosphingosines (3) of this invention are ceramides, cerebroside, and the important component of ganglioside.

[0004]

[Description of the Prior Art] Optical-activity dihydrosphingosines are also the cerebroside which is the basic frame of the ceramides which are the key molecule of a horny layer moisturization operation, and shows bioactive, and the frame part of ganglioside. for example, the cymbidium all amide (symbioramide) (J. -- Kobayashi et al. --) which has the Ca2+-ATPase activity and anti-leukemia activity bioactive cerebroside effective in Experientia 1988, 44,800 pages and the tetanus of a mouse, prevention of the encephalomyelitis of a rabbit, etc., and ganglioside (J. -- Mellanby et al. --) J. Gen.Microbiol.1969, 54,161 pages, B.Niedieck et al., Z.Immunitaetsforsh.Allerg.Klin.Immunol.1967, and 133 or 43 pages are mentioned.

[0005] By the way, the ceramides, cerebroside, and ganglioside with such activity usually have two asymmetric carbon atoms into the sphingosine part. All of the bioactive cerebroside and ganglioside of the former cymbidium all amide and the latter are the activators of (2S, 3R) among the above-mentioned example. Therefore, in manufacturing this dihydrosphingosine, it is required that the optically active substance by which two dissymmetry parts were controlled should be obtained.

[0006] The manufacture approach of the conventional optical-activity dihydrosphingosines can be divided roughly into following (a)-(c).

(a) How to carry out optical resolution of the dihydrosphingosines of racemic modification.

(b) How to manufacture an optical-activity natural product as a raw material.

(c) How to compound using the dissymmetry point produced in the asymmetric reaction.

[0007] As the approach of (a), stir the dihydrosphingosine and L-glutamic acid of racemic modification in ethanol, and (+)-D-dihydrosphingosine and L-glutamine acid chloride are deposited, for example. And example [C. which has obtained optical activity (+)-D-dihydrosphingosine by desalting under basic conditions after separating this A.Grob et al., Helv.Chim.Acta, 35, and 2106; (1952) D.Shapiro et al., J.Am.Chem.Soc., 75, and 5131 (1953)] It is mentioned. However, this approach had the fault that actuation of dividing an enantiomer with unnecessary specified substance and tales doses was required, although the manufacture of racemic modification itself was a simple approach.

[0008] As the approach of (b), optical activity protection aminosugar (3-amino-3-deoxy-1, 2:5, 6-di-O-isopropylidene - alpha-D-allofuranose) is used as a raw material, for example. the cleavage reaction and bromination using the sodium metaperiodate covering 2 times -- pass a Wittig reaction with a tetradecyl triphenyl phosphonium salt etc. -- Approach [E. which obtains optical activity (+)-D-dihydrosphingosine at

a total of six processes J.Reist et al., J.Org.Chem., 35, and 3521] (1970) It is reported. However, this approach takes many processes, there are two processes using sodium metaperiodate, it is not desirable on safety and the yield in a Wittig reaction has the fault of having not been 30% and a satisfying thing. [0009] Moreover, approach [T. which changes the carboxylate section into an aldehyde and obtains optical activity (+)-D-dihydrosphingosine at seven processes through processes, such as addition of a long-chain alkyne, and reduction, after protecting the functional group and considering as methyl ester by using L-serine as a raw material Hino et al., Chem.Lett., and 1407] (1990) It is reported. However, G tert-butyl used in the case of functional-group protection The erythro selectivity in the formation of long-chain alkynyl was 90% the top where dicarbonate is expensive, and it was not a satisfying thing.

[0010] As the approach of (c), (2E)-OKUTA decane-2-en-1-oar is compounded by the Horner-EMONSU (Horner-Emmons) reaction from a palmityl aldehyde. By subsequently, the dissymmetry epoxidation reaction of Sharples using a tert-butyl hydroperoxide the approach (K -- Mori et al. --) of obtaining optical-activity epoxide, and the reaction of this and a nitrogen nucleophilicity kind performing epoxy ring opening reaction, and obtaining optical activity (+)-D-dihydrosphingosine Tetrahedron Lett., 22, 4433 (1981), and W.R.Roush ** -- J.Org.Chem., 50, and 3752 (1985) are reported. However, it was not what must carry out an excessive-amount activity and can be satisfied with an above-mentioned approach of peroxy acids, such as a tert-butyl hydroperoxide which is not desirable, on safety as an oxidizing agent the top which needs the transformer object of the OKUTA decane-2-en-1-oar of a high grade in order to obtain epoxide with high optical purity. In spite of having tried composition of optical-activity dihydrosphingosine by various approaches as mentioned above, they were not optical purity and the thing which each can satisfy as a industrial approach excellent in large quantity composition.

[0011] On the other hand, dissymmetry hydrogenation is performed to 2-N-acylamino acetoacetic ester by making a ruthenium-optical-activity phosphine complex into a catalyst, and the method of manufacturing optical-activity threonine is reported to JP,1-165561,A.

[0012]

[Formula 6]



[0013] (R2 shows among a formula the benzyl which may be permuted by the phenyl group which may be permuted by the low-grade alkyl group, the low-grade alkyl group, or the lower alkoxy group, the low-grade alkyl group, or the lower alkoxy group, and R3 shows the benzyloxy radical which may be permuted by the phenyl group which may be permuted by a hydrogen atom, the low-grade alkyl group, the lower alkoxy group, the low-grade alkyl group, or the lower alkoxy group.)

[0014]

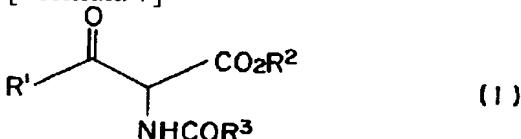
[Problem(s) to be Solved by the Invention] Therefore, the object of this invention is to offer the approach of it being safe and obtaining the target optical-activity dihydrosphingosines with high optical purity simple, in response to the need of current and prospective sphingosines that mass production method should be actually made possible.

[0015]

[Means for Solving the Problem] As a result of this invention persons' inquiring wholeheartedly in such the actual condition, it is the following general formula (1).

[0016]

[Formula 7]

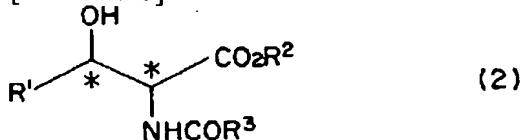


[0017] (As for R1, a carbon atomic number shows the high-class alkyl group from 11 pieces to 21 pieces among a formula.) R2 The phenyl group which may be permuted by the low-grade alkyl group, the low-grade alkyl group, or the lower alkoxy group, Or the benzyl which may be permuted by the low-grade alkyl group or the lower alkoxy group is shown. R3 The phenyl group which may be permuted by a hydrogen

atom, the low-grade alkyl group, the lower alkoxy group, the low-grade alkyl group, or the lower alkoxy group, or the benzyloxy radical which may be permuted by the low-grade alkyl group or the lower alkoxy group -- being shown -- the 2-N-acylamino-high-class acyl acetic-ester compound expressed -- a ruthenium-optical-activity phosphine complex -- a catalyst -- carrying out -- dissymmetry hydrogenation -- carrying out -- the following general formula (2)

[0018]

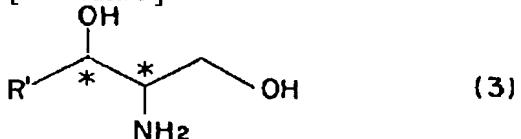
[Formula 8]



[0019] the optical activity expressed with (R1, R2, and R3 have the same meaning as the above among a formula, and it is shown that * mark is optical activity) -- obtaining a 2-N-acylamino-3-hydroxy high-class carboxylic-acid derivative, and hydrolyzing and returning this subsequently, after reversing the 3rd place of the configuration of a hydroxyl group if needed -- the following general formula (3)

[0020]

[Formula 9]

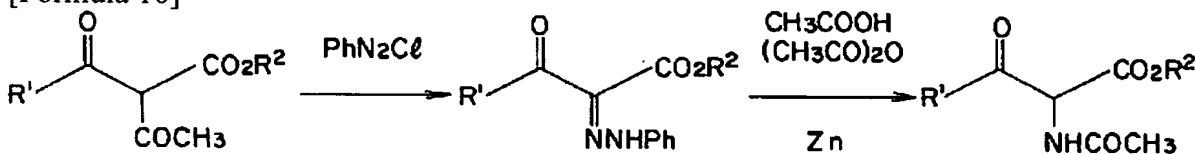


[0021] A header and this invention were completed for obtaining the optical-activity dihydrosphingosines expressed with (R1 and * mark have the same meaning as the above among a formula) with high yield and a high optical yield simple.

[0022] (Raw material) The 2-N-acylamino-high-class acyl acetic-ester compound used as the raw material of this invention approach can be obtained as follows according to [Shapiro et al., J.Am.Chem.Soc., 75, 4705; (1953) J.Am.Chem.Soc., 80, and 2170] (1957).

[0023]

[Formula 10]



[0024] (R1 and R2 have the same meaning as the above among a formula, and Ph shows a phenyl group.) R1 of a 2-N-acylamino high-class acyl acetic-ester compound (1) Although a carbon atomic number shows 11 to 21 high-class alkyl groups Specifically n-undecanyl radical, n-dodecanyl radical, an n-trideca nil radical, An n-tetra-deca nil radical, n-PENTA deca nil radical, n-hexa deca nil radical, An n-heptadeca nil radical, n-octadecanyl radical, n-nonadeca nil radical, n-icosanyl radical, n-HENIKOSANIRU radical, etc. are mentioned, and an n-trideca nil radical, n-PENTA deca nil radical, and an n-heptadeca nil radical are especially desirable. Moreover, R2 As a low-grade alkyl group, a methyl group, an ethyl group, n-propyl group, As a phenyl group which n-butyl etc. was mentioned and was permuted by the low-grade alkyl group or the lower alkoxy group o-tolyl group, m-tolyl group, p-tolyl group, o-ethyl phenyl group, m-ethyl phenyl group, p-ethyl phenyl group, o-methoxyphenyl radical, m-methoxyphenyl radical, p-methoxyphenyl radical, an m-ethoxy phenyl group, Although a p-ethoxy phenyl group etc. is mentioned and o-methylbenzyl radical, m-methylbenzyl radical, p-methylbenzyl radical, o-methoxybenzyl radical, p-methoxybenzyl radical, etc. are mentioned as benzyl further permuted by the low-grade alkyl group or the lower alkoxy group R2 Especially if it carries out, a low-grade alkyl group is desirable. R3 as a lower alkoxy group, a methoxy group, an ethoxy radical, n-propyl group, an n-butoxy radical, etc. mention -- having -- R3 as the phenyl group permuted by the low-grade alkyl group and the low-grade alkyl group, or the lower alkoxy group -- R2 ***** -- what was illustrated is mentioned. Moreover, what hits a permutation phenyl group which the part of the phenyl group mentioned above as a benzyloxy radical permuted by the low-grade alkyl group or the lower alkoxy group is mentioned. As this 2-N-acylamino-high-class acyl acetic-ester compound For

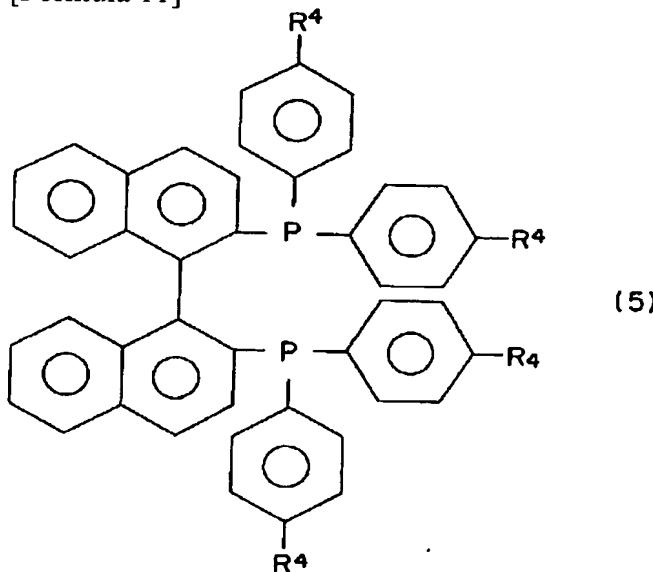
example, 2-N-acetamide-hexa decanoyl acetic-acid methyl ester, 2-N-acetamide-hexa decanoyl ethyl-acetate ester, 2-N-acetamide-hexa decanoyl butyl-acetate ester, 2-N-acetamide-hexa decanoyl phenyl-acetate ester, 2-N-acetamide-hexa decanoyl acetic-acid p-methylphenyl ester, 2-N-acetamide-hexa decanoyl acetic-acid p-methoxyphenyl ester, 2-N-acetamide-hexa decanoyl benzyl-acetate ester, 2-N-acetamide-hexa decanoyl acetic-acid p-methylbenzyl ester, 2-N-acetamide-hexa decanoyl acetic-acid p-methoxybenzyl ester, 2-N-formamide-hexa decanoyl acetic-acid methyl ester, 2-N-formamide-hexa decanoyl ethyl-acetate ester, 2-N-formamide-hexa decanoyl phenyl-acetate ester, 2-N-formamide-hexa decanoyl benzyl-acetate ester, 2-N-formamide-hexa decanoyl acetic-acid p-methoxybenzyl ester, 2-N-benzamide-hexa decanoyl acetic-acid methyl ester, 2-N-benzamide-hexa decanoyl phenyl-acetate ester, 2-N-benzamide-hexa decanoyl acetic-acid m-methoxyphenyl ester, 2-N-benzamide-hexa decanoyl benzyl-acetate ester, 2-N-benzamide-hexa decanoyl acetic-acid p-methylbenzyl ester, 2-N-acetamide-tetra-decanoyl acetic-acid methyl ester, 2-N-acetamide-tetra-decanoyl n-butyl acetate ester, 2-N-acetamide-tetra-decanoyl acetic-acid p-methoxyphenyl ester -- 2-N-acetamide-tetra-decanoyl benzyl-acetate ester and 2-N-acetamide-tetra-decanoyl acetic-acid p-methoxybenzyl ester -- 2-N-acetamide-octadecanoyl ethyl-acetate ester, 2-N-acetamide-octadecanoyl phenyl-acetate ester, 2-N-acetamide-octadecanoyl acetic-acid p-methoxyphenyl ester, 2-N-acetamide-octadecanoyl acetic-acid p-methylbenzyl ester, 2-N-formamide-dodeca noil acetic-acid methyl ester, 2-N-formamide-trideca noil ethyl-acetate ester, 2-N-formamide-PENTA decanoyl phenyl-acetate ester, 2-N-formamide-heptadeca noil acetic-acid o-methylphenyl ester, 2-N-formamide-nonadeca noil acetic-acid p-methoxyphenyl ester, 2-N-formamide-IKOSA noil bcnzyl-acetate ester, 2-N-formamide-HENIKOSA noil acetic-acid p-methoxybenzyl ester, 2-N-benzylloxycarbonylamino-hexa decanoyl ethyl-acetate ester, 2-N-benzylloxycarbonylamino-hexa decanoyl phenyl-acetate ester, 2-N-benzylloxycarbonylamino-hexa decanoyl benzyl-acetate ester, 2-N-ethoxycarbonylamino-hexa decanoyl acetic-acid methyl ester, 2-N-ethoxycarbonylamino-hexa decanoyl phenyl-acetate ester, 2-N-ethoxycarbonylamino-hexa decanoyl benzyl-acetate ester, 2-N-tert-butoxycarbonylamino-hexa decanoyl acetic-acid methyl ester, 2-N-tert-butoxycarbonylamino-hexa decanoyl benzyl-acetate ester, etc. are mentioned, it is not restricted to these.

[0025] (Catalyst) As a ruthenium-optical-activity phosphine complex used by this invention, it is the next general formula (4) given in JP,61-63690,A, for example.

Rux Hy Clz 2 (R4-BINAP) (the inside of a formula and R4-BINAP are the following general formula (5))
(S) p (4)

[0026]

[Formula 11]



[0027] the third class phosphine of optical activity come out of and expressed -- being shown -- R4 the time of a hydrogen atom, a methyl group, or tert-butyl being shown, S showing the third class amine, in x, 2 and z showing 4, p showing 1, when y is 0, and y being 1 -- x -- 1 and z -- 1 and p -- 0 -- being shown -- what is expressed is mentioned. In addition, although the ruthenium-optical-activity phosphine complex of the resemblance reported to JP,63-41487,A, JP,1-68387,A, JP,1-165561,A, etc. is mentioned, it is not limited to

these. Next, the example is shown.

Ru2 Cl4 (BINAP)2 (NEt3)

[BINAP means 2, the 2'-screw (diphenyl phosphino) -1, and 1'-binaphthyl, and Et means an ethyl group.]

Ru2 Cl4 (T-BINAP)2 (NEt3)

[T-BINAP means 2, the 2'-screw (G p-tolyl phosphino) -1, and 1'-binaphthyl.]

Ru2 Cl4 (t-Bu-BINAP)2 (NEt3)

[t-Bu-BINAP means 2, the 2'-screw (G p-tert-butylphenyl phosphino) -1, and 1'-binaphthyl.]

RuHCl(BINAP)2RuHCl(T-BINAP)2RuHCl(t-Bu-BINAP)2[Ru(BINAP)][ClO4]2[Ru(T-BINAP)][ClO4]2

[Ru(t-Bu-BINAP)][ClO4]2[Ru(BINAP)][BF4]2[Ru(T-BINAP)][BF4]2[Ru(t-Bu-BINAP)][BF4]2[Ru

(BINAP)][PF6]2[Ru(T-BINAP)][PF6]2[RuH(BINAP)2]ClO4[RuH(T-BINAP)2]ClO4[RuH(BINAP)2]

BF4[RuH(T-BINAP)2]BF4[RuH(BINAP)2]PF6[RuH(T-BINAP)2]PF6Ru(BINAP)(OCOCH3)2Ru

(BINAP)()OCOCF32Ru(T-BINAP)(OCOCH3)2Ru2 (t-Bu means tert-butyl.) (BINAP)(OCO-t-Bu)

Ru(T-BINAP)(OCOCF3)2Ru(t-Bu-BINAP)(OCOCH3)2[Ru(BINAP)ZnCl4]2(NEt3)

[Ru(BINAP)AlCl5]2(NEt3)

[Ru(BINAP)SnCl6]2(NEt3)

[Ru(BINAP)TiCl6]2(NEt3)

[Ru(T-BINAP)ZnCl4]2(NEt3)

[Ru(T-BINAP)AlCl5]2(NEt3)

[Ru(T-BINAP)SnCl6]2(NEt3)

[Ru(T-BINAP)TiCl6]2(NEt3)

[Ru(BINAP)ZnCl2]()OCOCH32[Ru(BINAP)AlCl3]()OCOCH32[Ru(BINAP)SnCl4]()

[OCOCH3]2[Ru(BINAP)TiCl4]()OCOCH32[Ru(T-BINAP)ZnCl2](OCOCH3)2[Ru(T-BINAP)

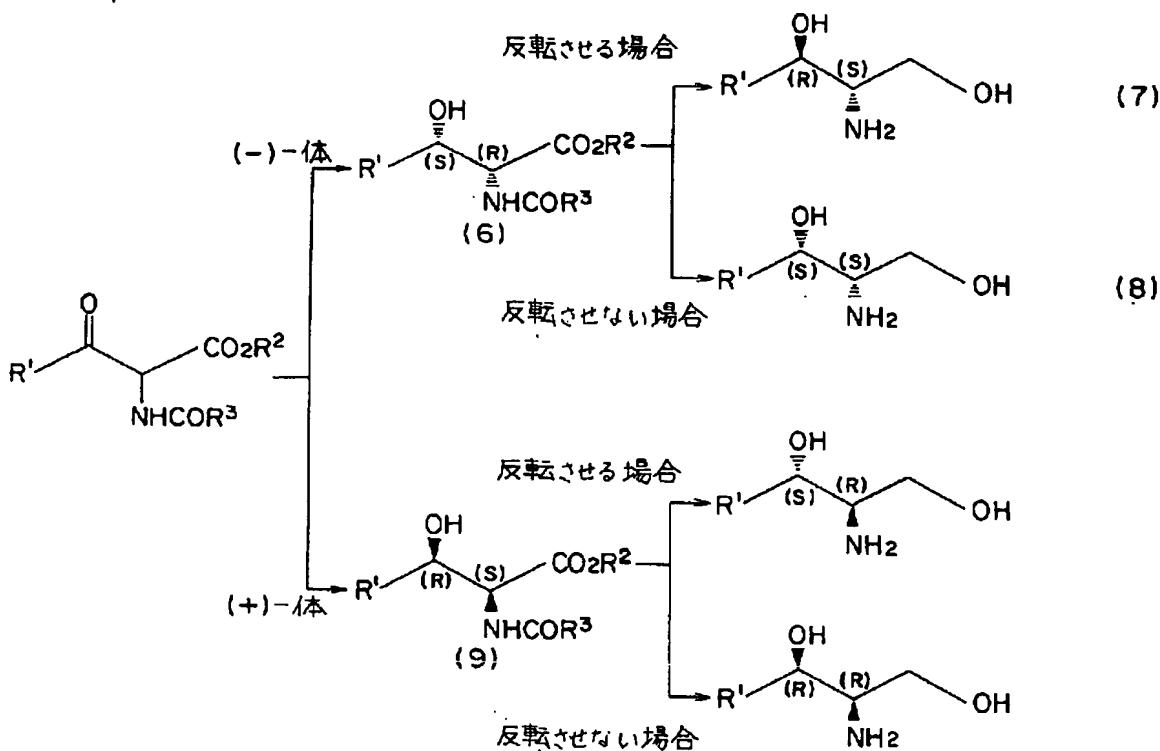
AlCl3](OCOCH3)2[Ru(T-BINAP)SnCl4](OCOCH3)2[Ru(BINAP)TiCl4](OCOCH3)2[0028--]

(Operating procedure) In order to carry out this invention, what dissolved the 2-N-acylamino-high-class acyl acetic-ester compound (1) in solvents, such as a methylene chloride of an amount, a methanol, ethanol, and isopropanol, this, equivalent weight - 100 times is put in, and a 1/50 - 1/1000-mol ruthenium-optical-activity phosphine complex is continuously added to the autoclave which is under a nitrogen air current first to a substrate (1). making this react for 12 to 48 hours at hydrogen pressure 10 - 100atm, and the temperature of 25-50 degrees C -- optical activity 2 -- a -N-acylamino-3-hydroxy-high-class carboxylic-acid derivative (2) can be obtained. Intramolecular reversal of the hydroxyl group is carried out for the 3rd place of this thing using a thionyl chloride if needed with a conventional method. Subsequently, after hydrolyzing an amide group with a hydrochloric acid etc., ester can be returned with reducing agents, such as a lithium borohydride and lithium hydride aluminum, and the optical-activity dihydrosphingosines (3) made into the object can be obtained.

[0029] Here, the natural mold of a desired absolute configuration or non-natural mold dihydrosphingosines can be made and divided by choosing the absolute configuration of the ligand of the ruthenium-optical-activity phosphine complex to be used, and reversing the 3rd place of a hydroxyl group if needed. That is, when it hydrogenates for example, using (-)-object as the third class phosphine of optical activity of the ruthenium-optical-activity phosphine complex (4) to be used, the Singh object (6) of (2R, 3S) is acquired, and the anti object (7) of if reversal actuation is carried out (2S, 3R) and the Singh object (8) of if reversal actuation is not carried out (2S, 3S) are acquired eventually. On the other hand, when it hydrogenates using (+)-object, the Singh object (9) of (2S, 3R) is acquired.

[0030]

[Formula 12]



[0031]

[Example] Hereafter, although an example and the example of reference explain this invention to a detail further, this invention is not limited to these examples.

[0032] Example of reference 1Ru2Cl4 [(-)-T-BINAP] [Composition RuCl 2 (COD)] n1g of 2 (NEt₃) (3.56mmol) (among a formula) COD is (-)-T-BINAP 2.9g (4.27mmol) (among a formula) which shows 1 and 5-cyclo-octadiene. And T-BINAP showed 2, 2'-screw [G (p-tolyl) phosphino]-1, and 1'-binaphthyl, it added triethylamine 1.5g under nitrogen-gas-atmosphere mind into 50ml toluene. After performing heating stirring to the bottom of toluene reflux and making it react for 6 hours, it cooled and the depositing crystal was carried out the ** exception. This crystal was dissolved in toluene, it recrystallized by having added diethylether gradually into this, and 2.24g of crystals of Ru2Cl4 [(-)-T-BINAP] 2 (NEt₃) was obtained. Example of reference 2Ru2Cl4 [(+)-T-BINAP] The outside which used (+)-T-BINAP instead of synthetic (-)-T-BINAP of 2 (NEt₃) operated it like the example 1 of reference, and obtained Ru2Cl4 [(+)-T-BINAP] 2 (NEt₃).

composition of example 1(2S, 3R)-dihydrosphingosine -- oh, to the 300ml stainless steel autoclave which performed the Ecklonia nitrogen purge Ruthenium-optical-activity phosphine complex Ru2Cl4 [(-)-T-BINAP] 2 (NEt₃) compounded according to 2-N-acetamide-hexa decanoyl acetic-acid methyl ester 8.4g (22.7mmol) and the example 1 of reference (T-BINAP shows 2, 2'-screw [JI (p-tolyl) phosphino]-1, and 1'-binaphthyl.) What melted 102mg (0.057mmol) to 40ml of methylene dichlorides is added, and it stirred for 45 hours and was made to react by 50 degrees C and hydrogen pressure 50atm. The solvent of a hydrogenation reactant was distilled off, the residue was crystallized from the mixed solvent of n-hexane and ethyl acetate 80:1, and the 8.4g crystal was obtained. The silica gel column chromatography (n-hexane / ethyl acetate = 5 / 1 - 1/4 (capacity factor)) refined this crystal, and 8.0g (R [2], 3S)-2-N-acetamide-3-hydroxy octadecanoic acid methyl ester was obtained. The yield of 95%, and the melting point of 95-96 degrees C, [alpha] D₂₈=-11.1 degree (C= 1.05, CHCl₃), optical-purity 98%e.e.

[0033] Optical purity esterifies the hydroxyl group of the 3rd place for the obtained -(R [2], 3S) 2-N-acetamide-3-hydroxy octadecanoic acid methyl ester using (+) and a (-)-methoxy-trifluoromethyl-phenyl acetyl chloride (MTPA chloride) among a pyridine solvent, and is 400MHz. NMR determined from the diastereomer ratio of the singlet peak of a methyl ester radical and an acetamide radical, or the doublet peak of an amide group. In the following examples, optical purity was determined similarly.

[0034] 1 H-NMR (400 MHz, CDCl₃, delta); 0.88 (t, 3H, J=6.9 Hz, CH₃), 1.26 (br.s, 24H) and 1.32-1.52 (m, 4H), 1.95 (br.s, 1H, OH) and 2.08 (s, 3H, AcN), 3.77 (s, 3H, CO₂Me) and 4.12 (dt, 1H, J=6.6 Hz, J=2.1 Hz,

CH-O), 4.66 (dd, 1H, J= 9.0Hz, J=2.1 Hz, CH-N), 6.24.(d, 1H, J=9.0 Hz, NH) IR(KBr, nu cm-1); 3400 (s, OH) 3310 (s, NH) and 1735 (s, CO₂Me), 1710 (s, CO₂Me) 1655 (s, CON), 1545 (s, NH) and 1285.(s, C-O) Mass (m/z); 373 (15), 371 (1) 354 (7) 311 (20) 295 (90), 271 (15) 252 (10) 222 (10) 196 (10) 160 (10), 131 (100), and 99 (80) 82 (92), 57 (50), and 43 (57) 28 (80) . [0035] Next (2R, 3S), 16.5ml (0.226 mols) of bottom thionyl chlorides of ice-cooling was dropped at the -2-N-acetamide-3-hydroxy octadecanoic acid methyl ester 7.59g (22.1mmol) desiccation benzene (200ml) solution in 30 minutes, and after bottom 4-hour stirring of a room temperature, under ice-cooling, water (200ml) was added and it stirred under the room temperature for 14 hours. After separating an organic layer, diethylether (200ml) extracted the water layer, the bottom solvent of reduced pressure was distilled off for the doubled organic layer, and 8.89g of rough reversal product (R [2], 3R)-objects was acquired. The crystal was refined in silica gel column chromatography - (n-hexane / ethyl acetate = 5 / 1 - 1/4 (capacity factor)), and 7.0g (R [2],R[3]) -2-N-acetamide-3-hydroxy octadecanoic acid methyl ester was obtained. The yield of 92%, the melting point of 82-84 degrees C, [alpha] D25=-24.2 degree (c= 0.53, CHCl₃).

[0036] 1 H-NMR (400 MHz, CDCl₃, delta); 0.88 (t, 3H, J=6.9 Hz, CH₃), 1.26 (br.s, 24H) and 1.32-1.52 (m, 4H), 2.07 (s, 3H, AcN) and 3.79 (s, 3H, CO₂Me), 3.90-3.94 (m, 1H, CH-O) and 4.68 (dd, 1H, J=7.2 Hz, J=3.2 Hz, CH-N), 6.45.(d, 1H, J=7.2 Hz, NH) IR (KBr, nu cm-1) 3300 (s, OH, NH), 1735 (s, CO₂Me) and 1655 (s, CON), 1550 (s, NH) and 1255.(s, C-O) Mass (m/z); 373 (40), 371 (2) 354 (15) 312 (50) 295 (98), 270 (25), 253 (100), and 160 (10) 131 (98) 99 (50) 89 (98) 57 (25) 43 (70), 28(20). [0037] 8.89g of ** (R [2], 3R)-objects was added to hydrochloric-acid water (100ml) and the mixed solvent of 1,4-dioxane (100ml) 5%, and they were stirred under 4-hour heating reflux. The bottom 6-N hydrochloric acid (100ml) of ice-cooling was added, it was left in the cool place for 16 hours, the hydrochloride of an amine was deposited, it dried after filtering a crystal, and 9.82g of hydrochlorides was obtained. The melting point of 133-136 degrees C. After adding 9.82g of hydrochlorides to the desiccation tetrahydrofuran (THF) (300ml) and adding lithium hydride aluminum (5.04g, 0.133 mols) under ice-cooling stirring, it stirred under heating reflux for 30 minutes. Diethylether after processing a reaction solution with sodium-hydroxide water (2000ml) bottom 10% of ice-cooling (2000mlx2 time) Saturation brine washed the organic layer extracted and doubled, after desiccation and the bottom solvent of reduced pressure were distilled off with anhydrous sodium sulfate, and rough dihydrosphingosine 6.45g was obtained. This was recrystallized from n-hexane (300ml), the crystal after filtration was washed by n pentane, and 4.95g optical-activity (2S, 3R)-dihydrosphingosine was obtained. The yield of 74% (from a hydrogenation compound), and the melting point of 84-86 degrees C, [alpha] D24=+2.9degree(c= 0.28, CHCl₃). [0038] 1 H-NMR[400 MHz, CDCl₃/CD₃OD (capacity factors 5/1), delta] ; 0.88 (t, 3H, J= 6.9Hz, CH₃), 1.27 (br.s, 26H) and 1.42-1.55 (m, 2H), 2.78 (ddd, 1H, J= 6.7Hz, J= 4.4Hz, J= 3.9Hz, CH-N), 3.56-3.62 (m, 1H, CH-O) and 3.62 (dd, 1H, J= 11.2Hz, J= 6.7Hz, CH-O), 3.70.(dd, 1H, J= 11.2Hz, J= 3.9Hz, CH-O) IR(KBr, nu cm-1); 3600-3100 (s, OH, NH) 1600 (w, NH), 1100-1000.(m, C-O, C-N) Mass (m/z) : 303 (15), 301 (2), 271 (100), and 252 (6) 176 (6) 90 (20), 60 (98), and 43 (95) 28 (48) . [0039] composition of the example 2(R [2], 3R)-2-amino hexadecane -1 and 3-diol -- oh, to the 100ml stainless steel autoclave which performed the Ecklonia nitrogen purge 2-N-acetamide-tetra-decanoyl acetic-acid methyl ester What melted ruthenium-optical-activity phosphine complex Ru₂C14 [(+)-T-BINAP] 2 (NEt₃) 29.5mg (0.016mmol) compounded according to 0.80g (2.34mmol) and the example 2 of reference to 8ml of methylene dichlorides is added. 50 degrees C, It stirred for 20 hours and was made to react by hydrogen pressure 50atm. The solvent of a hydrogenation reactant is distilled off and it is n about the residue. - It crystallized from the mixed solvent of a hexane and ethyl acetate 20:1, and the 0.75g crystal was obtained. A silica gel column chromatography (n-hexane / ethyl acetate = 5 / 1 - 1/4 (capacity factor)) refines this crystal. 0.73g (2S,R[3]) -2-N-acetamide-3-hydroxy hexadecanoic acid methyl ester was obtained. Yield [of 90%], melting point [of 92-94 degrees C], 25=+13.1 degree [of [alpha] D] (c= 0.29, CHCl₃), and optical-purity 98%e.e.

[0040] 1 H-NMR (400 MHz, CDCl₃, delta); 0.88 (t, 3H, J=6.9 Hz, CH₃), 1.26 (br.s, 20H) and 1.32-1.52 (m, 4H), 1.95 (br.s, 1H, OH) and 2.08 (s, 3H, AcN), 3.77 (s, 3H, CO₂Me) and 4.12 (dt, 1H, J=6.6 Hz, J=2.1 Hz, CH-O), 4.66 (dd, 1H, J= 9.0 Hz, J=2.1 Hz, CH-N), 6.24.(d, 1H, J=9.0 Hz, NH) IR(KBr, nu cm-1); 3400 (s, OH), 3310 (s, NH) and 1735 (s, CO₂Me), 1710 (s, CO₂Me) and 1655 (s, CON), 1545 (s, NH), 1285.(s, C-O) Mass (m/z) : 344 (30), 325 (5) 312 (5) 293 (8) 284 (30), 266 (25) 242 (40) 224 (10) 160 (25), 131 (100), 99 (100), 89 (100), and 82 (35) 72 (30) 57 (40), 43 (35), and 28 (46) . [0041] 2S and 0.73g of (R[3]) -objects were added to hydrochloric-acid water (8ml) and the mixed solvent of 1,4-dioxane (8ml) 5%, and they were stirred under 2.5-hour heating reflux. The bottom 6-N hydrochloric acid (8ml) of ice-cooling was added, it is left in a cool place for 16 hours, and the hydrochloride of an amine was deposited, after filtering a crystal, it dried and 0.49g of hydrochlorides was obtained. The melting point of 188-190 degrees C.

[0042] After adding 0.49g of hydrochlorides to Desiccation THF (50ml) and adding lithium hydride aluminum (1.4g, 0.036 mols) to the bottom of ice-cooling stirring, it stirred under 3-hour heating reflux. After processing a reaction solution with sodium-hydroxide water (200ml) 10% under ice-cooling, diethylether (200mlx2 time) extracted, saturation brine washed the united organic layer, the solvent was distilled off under reduced pressure after desiccation with anhydrous sodium sulfate, and 0.32g of rough products was obtained. This was recrystallized from ethyl acetate, after filtration, the crystal was washed by n pentane and the 0.28g optical-activity ($R [2], 3R$)-2-amino hexadecane -1 and 3-diol were obtained. The yield of 68% (from a hydrogenation compound), the melting point of 104-106 degrees C, $24= +8.0$ degrees ($c= 0.075$, CHCl₃) of [alpha] D. [0043] 1 H-NMR[400 MHz, CDCl₃/CD₃OD (capacity factors 5/1), delta]; 0.88 (t, 3H, J= 6.9Hz, CH₃), 1.27 (br.s, 22H) and 1.43-1.53 (m, 2H), 2.73-2.79 (m, 1H, CH-N) and 3.55 (dd, 1H, J= 11.1Hz, J= 5.5Hz, CH-O), 3.54-3.60 (m, 1H, CH-O), 3.67.(dd, 1H, J= 11.1Hz, J= 4.4Hz, -CH-O) IR (KBr and nu cm⁻¹); 3380 (s, OH), 3360 (m, NH), 3310 (m, NH), and 1580 (m, N-H), 1470 (m, CH₂), 1130. (s, C-O) Mass (m/z) : 274 (25), 242 (100) 224 (8) 214 (6) 90 (90), 60 (100), 43 (100), and 28 (70) . [0044] -(2S, 3R) 2-N-acetamide-3-hydroxy hexadecanoic acid methyl ester obtained in the example 3($R [2], 3S$)-2-amino hexadecane -1 and the synthetic example 2 of 3-diol In a 0.73g (2.00mmol) desiccation benzene (20ml) solution It is a thionyl chloride under ice-cooling. 1.6ml (0.023 mols) was dropped in 30 minutes, the 4-hour stirring back was added to the bottom of a room temperature, water (20ml) was added to the bottom of ice-cooling, and it stirred under the room temperature for 14 hours. It is diethylether (20mlx2 time) about the water layer after separating an organic layer. The solvent was distilled off under reduced pressure of the organic layer extracted and doubled, and 0.89g of rough reversal product (2S, 3S)-objects was acquired. The crystal was refined in silica gel column chromatography - (n-hexane / ethyl acetate = 5 / 1 - 1/4 (capacity factor)), and 0.72g (2S, 3S)-2-N-acetamide-3-hydroxy hexadecanoic acid methyl ester was obtained. The yield of 92%, the melting point of 80-82 degrees C, and [alpha] D25=-24.2 degree ($c= 0.53$, CHCl₃). Furthermore (2S, 3S), 0.72g of - objects was added to hydrochloric-acid water (8ml) and the mixed solvent of 1,4-dioxane (8ml) 5%, and it stirred under 2.5-hour heating reflux. The melting point of 130-133 degrees C which 6-N hydrochloric acid (8ml) was added to the bottom of ice-cooling, it is left in a cool place for 16 hours, and the hydrochloride of an amine was deposited, and dried and obtained 0.49g of hydrochlorides after filtering a crystal.

[0045] 0.49g of hydrochlorides was added to Desiccation THF (50ml), and under ice-cooling stirring, after adding lithium hydride aluminum (1.4g, 0.036 mols), it stirred under 3-hour heating reflux. After processing a reaction solution with sodium-hydroxide water (200ml) 10% under ice-cooling, diethylether (200mlx2 time) extracted, saturation brine washed the united organic layer, the solvent was distilled off under reduced pressure after desiccation with anhydrous sodium sulfate, and 0.32g of rough products was obtained. This was recrystallized from n-hexane, after filtration, the crystal was washed by n pentane and the 0.28g non-natural mold optical-activity ($R [2], 3S$)-2-amino hexadecane -1 and 3-diol were obtained. The yield of 68% (from a hydrogenation compound), and the melting point of 81-83 degrees C, [alpha] D24=-3.0 degree ($c= 0.265$, CHCl₃).

[0046] 1 H-NMR (400 MHz and CDCl₃/CD -- 3 OD (capacity factors 5/1)) delta]; 0.88 (t, 3H, J= 6.9Hz, CH₃) and 1.27 (br.s, 22H), 1.42-1.55 (m, 2H) and 2.78 (ddd, 1H, J= 6.7Hz, J= 4.4Hz, J= 3.9 Hz, CH-N), 3.56-3.62 (m, 1H, CH-O) and 3.62 (dd, 1H, J= 11.2Hz, J= 6.7Hz, CH-O), 3.70.(dd, 1H, J= 11.2Hz, J= 3.9Hz, CH-O) IR(KBr, nu cm⁻¹); 3600-3100 (s, OH, NH) 1600 (w, NH), 1100-1000.(m, C-O, C-N) Mass (m/z) : 274 (40), 242 (100) 224 (6) 252 (6) 109 (4) 90 (40), 60 (100), 43 (100), and 28 (58) . [0047] composition of example of reference 3($R [2], 3S$)-2-N-benzamide-3-hydroxy octadecanoic acid methyl ester -- oh, to the 300ml stainless steel autoclave which performed the Ecklonia nitrogen purge 2-N-benzamide-hexa decanoyl acetic-acid methyl ester 9.60g (23.7mmol) And ruthenium-optical-activity phosphine complex Ru2Cl4 [(-) T-BINAP] 2 (NEt₃) 107mg (0.060mmol) compounded according to the example 1 of reference What was melted to 50ml of methylene dichlorides is added, and it stirred for 84 hours and was made to react by 50 degrees C and hydrogen pressure 50atm. The solvent of a hydrogenation reactant was distilled off, the residue was crystallized from N-hexane, and the 9.26g crystal was obtained. The silica gel column chromatography (n-hexane / ethyl acetate = 5 / 1 - 1/4 (capacity factor)) refined this crystal, and 9.20g ($R [2], 3S$)-2-N-benzamide-3-hydroxy octadecanoic acid methyl ester was obtained. The yield of 95%, the melting point of 76-78 degrees C, [alpha] D25=-4.9 degree ($c= 0.265$, CHCl₃), optical-purity 74%e.e.

[0048] 1 H-NMR (400 MHz, CDCl₃, delta); 0.88 (t, 3H, J= 6.9Hz, CH₃), 1.25 (br.s, 24H) and 1.35-1.65 (m, 4H), 3.80 (s, 3H, CO₂CH₃) and 4.22-4.28 (m, 1H, CH-O), 4.88 (dd, 1H, J= 8.9Hz, J= 2.0Hz, CH-N), 6.87 (d, 1H, J= 8.9Hz, NH) and 7.42-7.56 (m, 3H, m-2H, p-1H), 7.82-7.88.(m, 2H, o-2H) IR (KBr and nu cm⁻¹);

3370 (s, OH, NH), 1750 (s, CO₂Me) and 1635 (s, CON), 1545.(s, NH) Mass (m/z) : 434 (10), 433 (2) 415 (40) 356 (22) 310 (20), 252 (6) 222 (6) 193 (98), 161 (100), and 134 (55) 105 (98) 96 (58) 83 (90) 68 (45) 57 (45) 31 (98) 28 (98) [0049] composition of example of reference 4(R [2], 3S)-2-N-acetamide-3-hydroxy octadecanoic acid ethyl ester -- oh, to the 300ml stainless steel autoclave which performed the Ecklonia nitrogen purge 2-N-acetamide-hexa decanoyl ethyl-acetate ester 9.90g (25.8mmol) And ruthenium-optical-activity phosphine complex Ru₂C₁₄ [(-) T-BINAP] 2 (NEt₃)117mg (0.065mmol) compounded according to the example 1 of reference What was melted to 40ml of methylene dichlorides is added, and it stirred for 29 hours and was made to react by 50 degrees C and hydrogen pressure 50atm. The solvent of a hydrogenation reactant was distilled off, the residue was crystallized from the mixed solvent of 20:1 of n-hexane and ethyl acetate, and the 8.2g crystal was obtained. This crystal was refined in silica gel column chromatography - (n-hexane / ethyl acetate = 5 / 1 - 1/4 (capacity factor)), and 8.0g (R [2], 3S)-2-N-acetamide-3-hydroxy octadecanoic acid ethyl ester was obtained. The yield of 81%, the melting point of 86-88 degrees C, [alpha] D₂₅=-12.3 degree (c= 0.235, CHCl₃), optical-purity 92%e.e.

[0050] 1 H-NMR (400 MHz, CDCl₃, delta); 0.88 (t, 3H, J= 6.9Hz, CH₃), 1.26 (br.s, 26H) and 1.30 (t, 3H, J= 7.2Hz, O-C-CH₃), 1.45-1.52 (m, 2H) and 2.07 (s, 3H, AcN), 4.08-4.14 (m, 1H, CH-O) and 4.23 (dq, 2H, J= 7.2Hz, J= 2.1Hz, CO₂CH₃), 4.64 (dd, 1H, J= 9.0Hz, J= 2.2Hz, CH-N), 6.17.(d, 1H, J= 9.0Hz, NH) IR (KBr, nu cm⁻¹);3510 (s, OH), 3290 (s, NH) and 1720 (s, CO₂Et), 1655 (s, CON), 1555 (s, NH), 1290.(s, C-O) Mass (m/z) : 386 (6), 367 (8) 324 (20) 312 (40) 294 (92), 270 (35) 252 (10) 222 (6) 196 (8), 174 (20), 145 (100), 124 (12), and 110 (20), 103 (100), 99 (100), and 82 (99) 72 (66) 56 (52), 32 (100), 28. (100) [0051]

[Effect of the Invention] This invention makes it possible to be safe and to obtain optical-activity dihydrosphingosines with high optical purity simple.

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-80617

(43)公開日 平成6年(1994)3月22日

(51)Int.Cl.⁶
C 07 C 233/47
B 01 J 31/24
// C 07 B 53/00
61/00

識別記号 庁内整理番号
7106-4H
B 7419-4H
300

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数2(全10頁)

(21)出願番号 特願平4-255443

(22)出願日 平成4年(1992)9月1日

(71)出願人 000169466

高砂香料工業株式会社
東京都港区高輪3丁目19番22号

(72)発明者 松田 洋幸

東京都大田区蒲田5丁目36番31号 高砂香
料工業株式会社総合研究所内

(72)発明者 山本 健

東京都大田区蒲田5丁目36番31号 高砂香
料工業株式会社総合研究所内

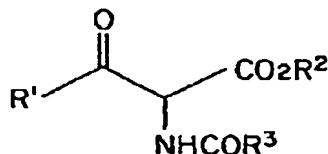
(72)発明者 佐藤 敏弥

東京都大田区蒲田5丁目36番31号 高砂香
料工業株式会社総合研究所内

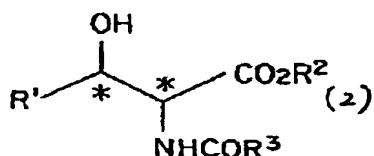
(74)代理人 弁理士 井坂 實夫 (外1名)

(54)【発明の名称】 光学活性ジヒドロスフィンゴシン類の製造方法

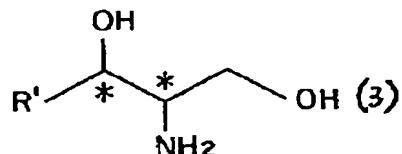
(57)【要約】 (修正有)



で表わされる2-N-アシルアミノ-高級アシル酢酸エステル化合物を、ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体を触媒として不斉水素化を行い、次式(2)



で表わされる光学活性2-N-アシルアミノ-3-ヒドロキシ高級カルボン酸誘導体を得、必要に応じて3位水酸基の立体配置を反転した後、加水分解及び還元してなる次式(3)



で表わされる光学活性ジヒドロスフィンゴシン類の製造方法。(式中、R¹は高級アルキル基を示し、R²は低級アルキル基、フェニル基、またはベンジル基を示し、R³は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基、ベンジルオキシ基を示し、*印は光学活性であることを示す)

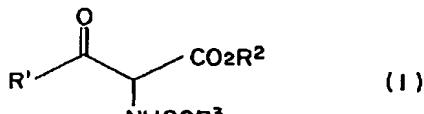
【効果】 特定の光学活性ジヒドロスフィンゴシン類を簡便に、高収率、高光学収率で得ることができる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(1)

【化1】



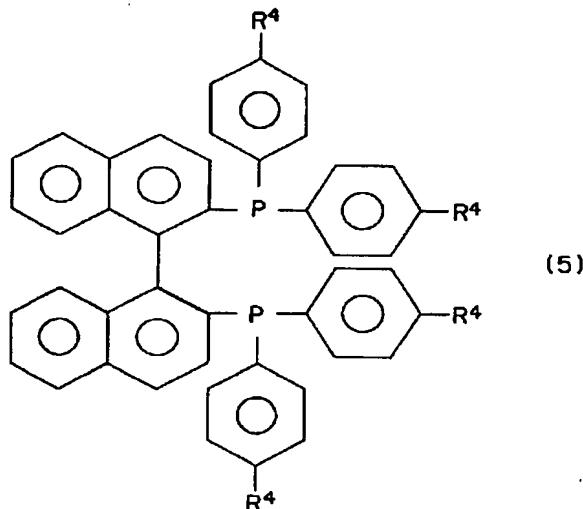
(式中、R¹は炭素原子数が11個～21個の高級アルキル基を示し、R²は低級アルキル基、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、または低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいベンジル基を示し、R³は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、または低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいベンジルオキシ基を示す)で表わされる2-N-アシルアミノ-高級アシル酢酸エステル化合物を、ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体を触媒として不斉水素化を行い、次の一般式(2)

【化2】

10

*20 R_u_xH_yC_l_z(R'_—BINAP)_x(S)。 (4)(式中、R'_—BINAPは次の一般式(5))

※※【化4】



で表わされる光学活性三級ホスフィンを示し、R⁴は水素原子、メチル基又はtert-ブチル基を示し、Sは三級アミンを示し、yが0のときxは2、zは4、pは1を示し、yが1のときxは1、zは1、pは0を示す)で表わされるものである請求項1記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

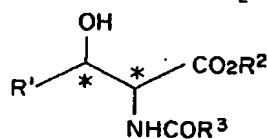
【産業上の利用分野】本発明は、次の一般式(3)

【0002】

【化5】

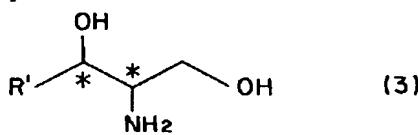
*

2



(式中、*印は光学活性であることを示し、R¹、R²及びR³は上記と同じ意義を有する)で表わされる光学活性2-N-アシルアミノ-3-ヒドロキシ高級カルボン酸誘導体を得、ついでこれを必要に応じて3位水酸基の立体配置を反転した後、加水分解及び還元することを特徴とする次の一般式(3)

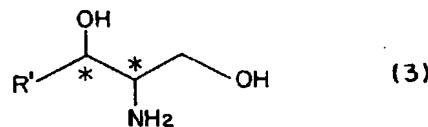
【化3】



(式中、R¹及び*印は上記と同じ意義を有する)で表わされる光学活性ジヒドロスフィンゴシン類の製造方法。

【請求項2】 ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体が次の一般式(4)

※※【化4】



【0003】 (式中、R¹は炭素原子数が11～21個の高級アルキル基を示し、*印は光学活性であることを示す)で表わされる光学活性ジヒドロスフィンゴシン類の製造方法に関する。本発明の光学活性ジヒドロスフィンゴシン類(3)は、セラミド類、セレブロシド及びガングリオシドの重要な構成部分である。

【0004】

50 【従来の技術】光学活性ジヒドロスフィンゴシン類は、

角質層保湿作用の鍵分子であるセラミド類の基本骨格であり、また、生理活性を示すセレブロシド及びガングリオシドの骨格部分でもある。例えば、 Ca^{2+} -ATPアーゼ活性及び抗白血病活性を有するシンビオールアミド(symbioramide) (J. Kobayashiら、Experientia 1988、44、800頁)、また、マウスの破傷風やうさぎの脳脊髄炎の予防等に有効である生理活性セレブロシド及びガングリオシド(J. Mellanbyら、J. Gen. Microbiol. 1969、54、161頁、B. Niedieckら、Z. Immunitaetsforsch. Allerg. Klin. Immunol. 1967、133、43頁)が挙げられる。

【0005】ところで、このような活性をもつセラミド類、セレブロシド及びガングリオシドは、そのスフィンゴシン部分に通常2つの不斉炭素原子を有する。前述の例中、前者のシンビオールアミドおよび後者の生理活性セレブロシド及びガングリオシドは、いずれも(2S、3R)の活性体である。したがって、かかるジヒドロスフィンゴシンを製造するにあたっては、2つの不斉部分が制御された光学活性体を得ることが要求される。

【0006】従来の光学活性ジヒドロスフィンゴシン類の製造方法は、次の(a)-(c)に大別できる。

(a) ラセミ体のジヒドロスフィンゴシン類を光学分割する方法。

(b) 光学活性天然物を原料として製造する方法。

(c) 不斉反応で生じた不斉点を利用して合成する方法。

【0007】(a)の方法としては、例えば、ラセミ体のジヒドロスフィンゴシンとL-グルタミン酸をエタノール中に攪拌して(+)-D-ジヒドロスフィンゴシン・L-グルタミン酸塩を析出させ、そしてこれを分離した後、塩基性条件下で脱塩することにより光学活性な(+)-D-ジヒドロスフィンゴシンを得ている例[C. A. Grobら、Helv. Chim. Acta, 35, 2106 (1952); D. Shapiroら、J. Am. Chem. Soc., 75, 5131 (1953)]が挙げられる。しかし、この方法はラセミ体の製造自体は簡便な方法であるが、目的物と同量の不要な鏡像体を分割する操作が必要であるという欠点を持っていた。

【0008】(b)の方法としては、例えば、光学活性な保護アミノ糖(3-amino-3-deoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidene- α -D-allofuranose)を原料として、2回にわたるメタ過ヨウ素酸ナトリウムを用いた開裂反応および臭化テトラデシルトリフェニルホスホニウム塩との*



【0013】(式中、R²は低級アルキル基、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよ

* ウィッティヒ反応等を経て、計6工程で光学活性な(+)-D-ジヒドロスフィンゴシンを得る方法[E.J.R. eistら、J. Org. Chem., 35, 3521 (1970)]が報告されている。しかし、この方法では多工程を要し、メタ過ヨウ素酸ナトリウムを用いる工程が2回あって安全性上好ましくなく、またウィッティヒ反応での収率が30%と満足できるものではなかった等の欠点を持っている。

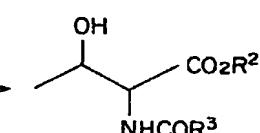
【0009】また、L-セリンを原料としてその官能基を保護し、メチルエステルとした後、カルボン酸エステル部をアルデヒドに変換し、長鎖アルキンの付加、還元等の工程を経て7工程で光学活性な(+)-D-ジヒドロスフィンゴシンを得る方法[T. Hinoら、Chem. Lett., 1407 (1990)]が報告されている。しかし、官能基保護の際に使用するジ-tert-ブチルジカーボネートが高価であるうえ、長鎖アルキニル化におけるエリトロ選択性が90%であって、満足できるものではなかった。

【0010】(c)の方法としては、バルミチルアルデヒドからホーナー-エモンス(Horner-Emons)反応により(2E)-オクタデカン-2-エン-1-オールを合成し、次いでtert-ブチルヒドロペルオキシドを用いたシャープレスの不斉エポキシ化反応により、光学活性エポキシを得、これと窒素求核種との反応によりエポキシ開環反応を行って光学活性な(+)-D-ジヒドロスフィンゴシンを得る方法(K. Moriら、Tetrahedron Lett., 22, 4433 (1981), W.R. Roushら、J. Org. Chem., 50, 3752 (1985))が報告されている。しかし、上述の方法では、光学純度の高いエポキシを得るために高純度のオクタデカン-2-エン-1-オールのトランシス体が必要であるうえ、酸化剤として安全性上好ましくないtert-ブチルヒドロペルオキシド等の過酸を過剰量使用しなければならず、満足できるものではなかった。以上のようにさまざまな方法で光学活性ジヒドロスフィンゴシンの合成が試みられているにもかかわらず、光学純度、大量合成に優れた工業的な方法としてはいずれも満足できるものではなかった。

【0011】一方、特開平1-165561号公報には、ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体を触媒として2-N-アシルアミノアセト酢酸エステル類に不斉水素化を行い、光学活性スレオニンを製造する方法が報告されている。

【0012】

【化6】



いフェニル基、または低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいベンジル基を示し、R

’は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、または低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいベンジルオキシ基を示す。)

【0014】

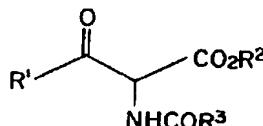
【発明が解決しようとする課題】よって、本発明の目的は、現在及び将来的なスフィンゴシン類の需要に応え、現実的に大量生産を可能にすべく、安全で簡便に目的の光学活性ジヒドロスフィンゴシン類を高い光学純度で得る方法を提供することにある。

【0015】

【課題を解決するための手段】このような実情において、本発明者らは鋭意研究を行った結果、次の一般式(1)

【0016】

【化7】

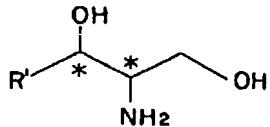


(1)

10 【0019】(式中、R¹、R²及びR³は上記と同じ意義を有し、*印は光学活性であることを示す)で表わされる光学活性2-N-アシルアミノ-3-ヒドロキシ高級カルボン酸誘導体を得、ついでこれを必要に応じて3位水酸基の立体配置を反転した後、加水分解及び還元することにより、次の一般式(3)

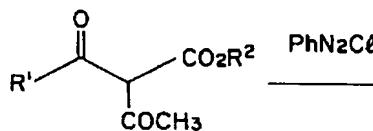
【0020】

【化9】



(2)

【0017】(式中、R¹は炭素原子数が11個から21個までの高級アルキル基を示し、R²は低級アルキル基、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、または低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいベンジル基を示し、R³は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、または低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいベンジルオキシ基を示す)で表わされる2-N-アシルアミノ-高級アシル酢酸エステル化合物を、ルテニウム-*

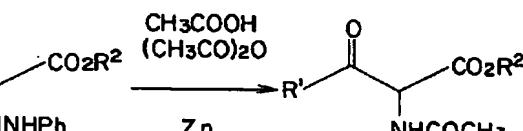


20

30

【0023】

【化10】



キシ基で置換されたフェニル基としては、o-トリル基、m-トリル基、p-トリル基、o-エチルフェニル基、m-エチルフェニル基、p-エチルフェニル基、o-メトキシフェニル基、m-メトキシフェニル基、p-メトキシフェニル基、m-エトキシフェニル基、p-エトキシフェニル基等が挙げられ、さらに低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンジル基としては、o-メチルベンジル基、m-メチルベンジル基、p-メチルベンジル基、o-メトキシベンジル基、p-メトキシベンジル基等が挙げられるが、R²としては特に低級アルキル基が好ましい。R³の低級アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-ブロビル基、n-ブチル基等が挙げられ、低級アルキル基もしくは低級アルコ

40 【0024】(式中、R¹及びR²は上記と同じ意義を有し、Phはフェニル基を示す。)2-N-アシルアミノ高級アシル酢酸エステル化合物(1)のR¹は炭素原子数が11-21個の高級アルキル基を示すが、具体的にはn-ウンデカニル基、n-ドデカニル基、n-トリデカニル基、n-テトラデカニル基、n-ベンタデカニル基、n-ヘキサデカニル基、n-ヘプタデカニル基、n-オクタデカニル基、n-ノナデカニル基、n-イコサニル基、n-ヘンイコサニル基等が挙げられ、特にn-トリデカニル基、n-ベンタデカニル基、n-ヘプタデカニル基が好ましい。また、R²の低級アルキル基としてはメチル基、エチル基、n-ブロビル基、n-ブチル基等が挙げられ、低級アルキル基もしくは低級アルコ

50

び低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたフェニル基としては、R²として例示したものが挙げられる。また、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたベンジルオキシ基としては、そのフェニル基の部分が前述したような置換フェニル基にあたるものが挙げられる。かかる2-N-アシリルアミノ-高級アシリル酢酸エステル化合物としては、例えば、2-N-アセトアミド-ヘキサデカノイル酢酸メチルエステル、2-N-アセトアミド-ヘキサデカノイル酢酸エチルエステル、2-N-アセトアミド-ヘキサデカノイル酢酸ブチルエステル、2-N-アセトアミド-ヘキサデカノイル酢酸フェニルエステル、2-N-アセトアミド-ヘキサデカノイル酢酸p-メチルフェニルエステル、2-N-アセトアミド-ヘキサデカノイル酢酸p-メトキシフェニルエステル、2-N-アセトアミド-ヘキサデカノイル酢酸ベンジルエステル、2-N-アセトアミド-ヘキサデカノイル酢酸p-メチルベンジルエステル、2-N-アセトアミド-ヘキサデカノイル酢酸p-メトキシベンジルエステル、2-N-ホルムアミド-ヘキサデカノイル酢酸メチルエステル、2-N-ホルムアミド-ヘキサデカノイル酢酸エチルエステル、2-N-ホルムアミド-ヘキサデカノイル酢酸フェニルエステル、2-N-ホルムアミド-ヘキサデカノイル酢酸o-メチルフェニルエステル、2-N-ホルムアミド-ヘキサデカノイル酢酸p-メトキシカルボニルアミノ-ヘキサデカノイル酢酸エチルエステル、2-N-ホルムアミド-ヘキサデカノイル酢酸p-メトキシベンジルエステル、2-N-ベンズアミド-ヘキサデカノイル酢酸メチルエステル、2-N-ベンズアミド-ヘキサデカノイル酢酸フェニルエステル、2-N-ベンズアミド-ヘキサデカノイル酢酸p-メトキシフェニルエステル、2-N-ベンズアミド-ヘキサデカノイル酢酸p-メチルベンジルエステル、2-N-アセトアミド-ヘキサデカノイル酢酸メチルエステル、2-N-アセトアミド-ヘキサデカノイル酢酸p-メチルベンジルエステル、2-N-アセトアミド-ヘキサデカノイル酢酸n-ブチルエステル、2-N-アセトアミド-ヘキサデカノイル酢酸p-メトキシフェニルエ*

R_u, H, Cl, (R'-BINAP), (S), (4)

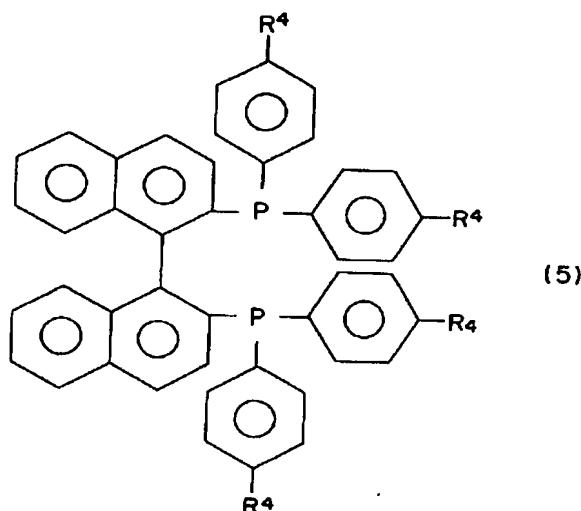
(式中、R'-BINAPは次の一般式(5))

[0026]

*ステル、2-N-アセトアミド-ヘキサデカノイル酢酸ベンジルエステル、2-N-アセトアミド-ヘキサデカノイル酢酸p-メトキシベンジルエステル、2-N-アセトアミド-オクタデカノイル酢酸エチルエステル、2-N-アセトアミド-オクタデカノイル酢酸フェニルエステル、2-N-アセトアミド-オクタデカノイル酢酸p-メトキシフェニルエステル、2-N-アセトアミド-オクタデカノイル酢酸p-メチルベンジルエステル、2-N-ホルムアミド-ヘキサデカノイル酢酸メチルエステル、2-N-ホルムアミド-トリデカノイル酢酸エチルエステル、2-N-ホルムアミド-ペントデカノイル酢酸フェニルエステル、2-N-ホルムアミド-ヘプタデカノイル酢酸o-メチルフェニルエステル、2-N-ホルムアミド-ノナデカノイル酢酸p-メトキシフェニルエステル、2-N-ホルムアミド-イコサノイル酢酸ベンジルエステル、2-N-ホルムアミド-ヘンイコサノイル酢酸p-メトキシベンジルエステル、2-N-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ヘキサデカノイル酢酸エチルエステル、2-N-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ヘキサデカノイル酢酸フェニルエステル、2-N-エトキシカルボニルアミノ-ヘキサデカノイル酢酸メチルエステル、2-N-エトキシカルボニルアミノ-ヘキサデカノイル酢酸p-メチルフェニルエステル、2-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ヘキサデカノイル酢酸p-メチルフェニルエステル、2-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ヘキサデカノイル酢酸p-メチルベンジルエステル等が挙げられるが、これらに限られるものではない。

【0025】(触媒)本発明で使用するルテニウム-光学活性ホスフィン錯体としては、例えば特開昭61-63690号公報に記載の次の一般式(4)

[化11]



【0027】で表わされる光学活性三級ホスフィンを示し、R'は水素原子、メチル基又はtert-ブチル基を示し、Sは三級アミンを示し、yが0のときxは2、zは4、pは1を示し、yが1のときxは1、zは1、pは0を示す)で表わされるものが挙げられる。その他、特開昭63-41487号公報、特開平1-68387号公報、特開平1-165561号公報等に報告されている類似のルテニウム-光学活性ホスフィン錯体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。次にその具体例を示す。

Ru₂C₁₂(BINAP)₂(NEt₃)₂

[BINAPは、2、2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1、1'-ビナフチルを意味し、Et₃Nはエチル基を意味する。]

Ru₂C₁₂(T-BINAP)₂(NEt₃)₂

[T-BINAPは、2、2'-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1、1'-ビナフチルを意味する。]

Ru₂C₁₂(t-Bu-BINAP)₂(NEt₃)₂

[t-Bu-BINAPは、2、2'-ビス(ジ-p-tert-ブチルフェニルホスフィノ)-1、1'-ビナフチルを意味する。]

RuHCl(BINAP)₂

RuHCl(T-BINAP)₂

RuHCl(t-Bu-BINAP)₂

[Ru(BINAP)](ClO₄)₂

[Ru(T-BINAP)](ClO₄)₂

[Ru(t-Bu-BINAP)](ClO₄)₂

[Ru(BINAP)](BF₄)₂

[Ru(T-BINAP)](BF₄)₂

[Ru(t-Bu-BINAP)](BF₄)₂

[Ru(BINAP)](PF₆)₂

[Ru(T-BINAP)](PF₆)₂

[RuH(BINAP)]C₁O₄

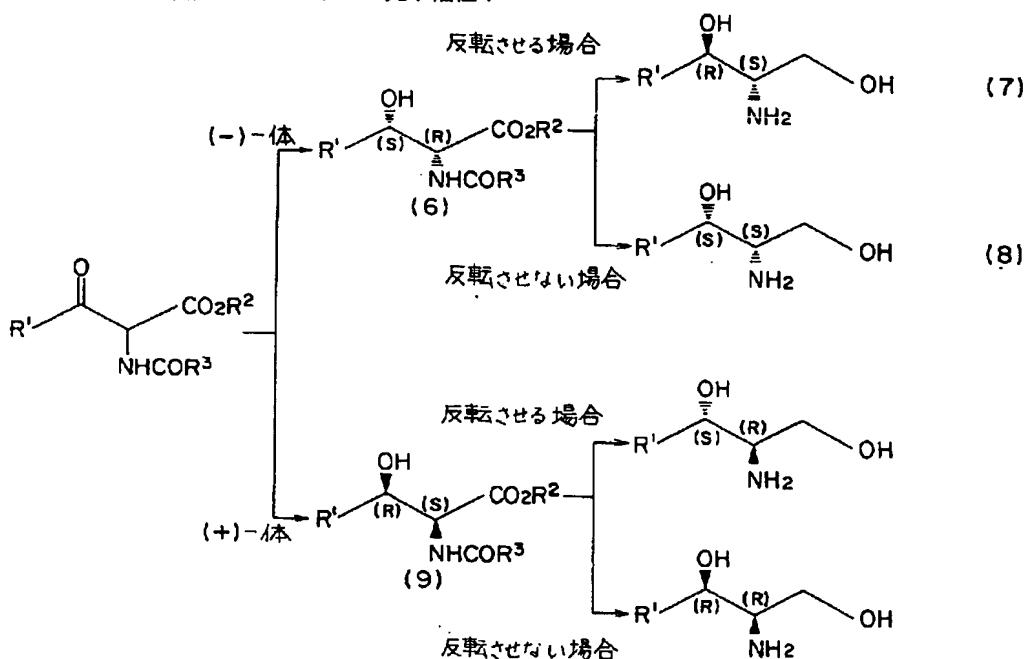
[RuH(T-BINAP)]C₁O₄

[RuH(BINAP)]BF₄
 [RuH(T-BINAP)]BF₄
 [RuH(BINAP)]PF₆
 [RuH(T-BINAP)]PF₆
 Ru(BINAP)(OCOCH₃)₂
 Ru(BINAP)(OCOCF₃)₂
 Ru(T-BINAP)(OCOCH₃)₂
 Ru(BINAP)(OCO-t-Bu)₂
 (t-Buはtert-ブチル基を意味する。)
 Ru(T-BINAP)(OCOCF₃)₂
 Ru(t-Bu-BINAP)(OCOCH₃)₂
 [Ru(BINAP)ZnCl₂]₂(NEt₃)₂
 [Ru(BINAP)AlCl₃]₂(NEt₃)₂
 [Ru(BINAP)SnCl₄]₂(NEt₃)₂
 [Ru(BINAP)TiCl₄]₂(NEt₃)₂
 [Ru(T-BINAP)ZnCl₂]₂(NEt₃)₂
 [Ru(T-BINAP)AlCl₃]₂(NEt₃)₂
 [Ru(T-BINAP)SnCl₄]₂(NEt₃)₂
 [Ru(T-BINAP)TiCl₄]₂(NEt₃)₂
 [Ru(BINAP)ZnCl₂]₂(OCOCH₃)₂
 [Ru(BINAP)AlCl₃]₂(OCOCH₃)₂
 [Ru(BINAP)SnCl₄]₂(OCOCH₃)₂
 [Ru(BINAP)TiCl₄]₂(OCOCH₃)₂
 [Ru(T-BINAP)ZnCl₂]₂(OCOCH₃)₂
 [Ru(T-BINAP)AlCl₃]₂(OCOCH₃)₂
 [Ru(T-BINAP)SnCl₄]₂(OCOCH₃)₂
 [Ru(BINAP)TiCl₄]₂(OCOCH₃)₂
 【0028】(操作手順)本発明を実施するには、まず窒素気流下にあるオートクレーブに、2-N-アシルアミノ-高級アシル酢酸エステル化合物(1)をこれと等量～100倍量の塩化メチレン、メタノール、エタノール

11

ル、イソブロバノール等の溶媒に溶解したものを入れ、統いて基質(1)に対して50分の1~1000分の1モルのルテニウム-光学活性ホスフィン錯体を加える。これを水素圧10~100atm、温度25~50°Cで12~48時間反応させることにより、光学活性2-N-アシルアミノ-3-ヒドロキシ-高級カルボン酸誘導体(2)を得ることができる。このものを必要に応じて常法により塩化チオニルを用いて3位水酸基を分子内反転させることにより、塩酸等でアミド基を加水分解した後、水素化ホウ素リチウムや水素化リチウムアルミニウム等の還元剤によりエステルを還元して、目的とする光学活性ジヒドロスフィンゴシン類(3)を得ることができる。

【0029】ここで、使用するルテニウム-光学活性ホ*



【0031】

【実施例】以下、実施例および参考例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0032】参考例1

Ru_2Cl_4 , [(-)-T-BINAP], (NEt_3) の合成

$[\text{RuCl}_2(\text{COD})] \cdot n$ 1 g (3.56 mmol) (式中、 CODは1,5-シクロオクタジエンを示す)、 (-)-T-BINAP 2.9 g (4.27 mmol) (式中、 T-BINAPは2,2'-ビス[ジ-(p-トリル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチルを示す)及びトリエチルアミン 1.5 g を50 ml のトルエン中に窒素雰囲気下に加えた。加熱攪拌をトルエン還流下に行ない、6時間反応せしめた後、冷却し、析出した結晶をろ別し

た。この結晶をトルエンに溶解し、この中にジエチルエーテルを徐々に加えて再結晶化を行ない、 Ru_2Cl_4 , [(-)-T-BINAP], (NEt_3) の結晶 2.24 g を得た。

参考例2

Ru_2Cl_4 , [(+)-T-BINAP], (NEt_3) の合成

(-) - T - B I N A P の代わりに (+) - T - B I N A P を用いた外は参考例1と同様に操作を行ない、 Ru_2Cl_4 , [(+)-T-BINAP], (NEt_3) を得た。

実施例1

(2S, 3R) - ジヒドロスフィンゴシンの合成

あらかじめ窒素置換を行った 300 ml のステンレスオートクレーブに、 2 - N - アセトアミド - ヘキサデカノイル酢酸メチルエステル 8.4 g (22.7 mmol) 及び参考例1に準じて合成したルテニウム-光学活性ホ

スフィン錯体Ru₂Cl₄ [(-)-T-BINAP] , (NEt₃) (T-BINA Pは2, 2' -ビス [ジ (p-トリル) ホスフィノ] -1, 1' -ビナフチルを示す。) 102 mg (0. 057 mmol) を二塩化メチレン40 mlに溶かしたものと加え、50°C、水素圧50 atmで45時間攪拌して反応させた。水添反応物の溶媒を留去し、残留物をn-ヘキサンと酢酸エチル80:1の混合溶媒から結晶化して8.4 gの結晶を得た。この結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/4 (容量比)) にて精製し8.0 gの(2R, 3S) -2-N-アセトアミド-3-ヒドロキシオクタデカン酸メチルエステルを得た。収率95%、融点95~96°C、[α]_D²⁵=-11.1° (C=1.05, CHCl₃)、光学純度98%e.e.

[0033] 光学純度は、得られた(2R, 3S) -2-N-アセトアミド-3-ヒドロキシオクタデカン酸メチルエステルをピリジン溶媒中 (+) 及び (-) -メトキシートリフルオロメチルフェニル酢酸クロライド (MTPAクロライド) を用いて、3位の水酸基のエステル化を行ない、400 MHz NMRによりメチルエステル基、アセトアミド基のシングレットピークあるいはアミド基のダブルレットピークのジアステレオマー比から決定した。以下の実施例においても同様に光学純度を決定した。

[0034] ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃, δ) ; 0.88 (t, 3H, J=6.9 Hz, CH₃), 1.26 (br.s, 24H), 1.32-1.52 (m, 4H), 1.95 (br.s, 1H, OH), 2.08 (s, 3H, AcN), 3.77 (s, 3H, CO₂Me), 4.12 (dt, 1H, J=6.6 Hz, J=2.1 Hz, CH-O), 4.66 (dd, 1H, J=9.0 Hz, J=2.1 Hz, CH-N), 6.24 (d, 1H, J=9.0 Hz, NH).

IR(KBr, ν cm⁻¹) ; 3400 (s, OH), 3310 (s, NH), 1735 (s, CO₂Me), 1710 (s, CO₂Me), 1655 (s, CON), 1545 (s, NH), 1285 (s, C-O).

Mass(m/z) ; 373 (15), 371 (1), 354 (7), 311 (20), 295 (90), 271 (15), 252 (10), 222 (10), 196 (10), 160 (10), 131 (100), 99 (80), 82 (92), 57 (50), 43 (57), 28 (80).

[0035] 次に(2R, 3S) -2-N-アセトアミド-3-ヒドロキシオクタデカン酸メチルエステル7.59 g (22.1 mmol) の乾燥ベンゼン(200 ml) 溶液に、氷冷下塩化チオニル16.5 ml (0.226 mol) を30分間で滴下し、室温下4時間攪拌後、氷冷下で水(200 ml) を加え室温下14時間攪拌した。有機層を分離後、水層をジエチルエーテル(200 ml) で抽出し、合わせた有機層を減圧下溶媒を留去し粗反転生成物(2R, 3R) -体8.89 gを得た。結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/4 (容量比)) にて精製し7.0 gの(2R, 3R) -2-N-アセトアミド-3-ヒドロキシオクタデカン酸メチルエステルを

得た。収率92%、融点82~84°C、[α]_D²⁵=-24.2° (c=0.53, CHCl₃)。

[0036] ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃, δ) ; 0.88 (t, 3H, J=6.9 Hz, CH₃), 1.26 (br.s, 24H), 1.32-1.52 (m, 4H), 2.07 (s, 3H, AcN), 3.79 (s, 3H, CO₂Me), 3.90-3.94 (m, 1H, CH-O), 4.68 (dd, 1H, J=7.2 Hz, J=3.2 Hz, CH-N), 6.45 (d, 1H, J=7.2 Hz, NH).

IR(KBr, ν cm⁻¹) ; 3300 (s, OH, NH), 1735 (s, CO₂Me), 1655 (s, CON), 1550 (s, NH), 1255 (s, C-O).

Mass(m/z) ; 373 (40), 371 (2), 354 (15), 312 (50), 295 (98), 270 (25), 253 (100), 160 (10), 131 (98), 99 (50), 89 (98), 57 (25), 43 (70), 28 (20).

[0037] 粗(2R, 3R) -体8.89 gを5%塩酸水(100 ml) と1,4-ジオキサン(100 ml) の混合溶媒に加え、4時間加熱還流下攪拌した。氷冷下6N塩酸(100 ml) を加え、冷所にて16時間放置してアミンの塩酸塩を析出させ、結晶を濾過後乾燥して塩酸塩9.82 gを得た。融点133~136°C。塩酸塩9.82 gを乾燥テトラヒドロフラン(THF)

(300 ml) に加え、氷冷攪拌下で水素化リチウムアルミニウム(5.04 g, 0.133 mol) を加えた後、30分間加熱還流下攪拌した。反応溶液を氷冷下10%水酸化ナトリウム水(2000 ml) で処理した後、ジエチルエーテル(2000 ml × 2回) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し粗ジヒドロスフィンゴシン6.45 gを得た。これをn-ヘキサン(300 ml) から再結晶化し、濾過後結晶をn-ペンタンで洗浄して4.95 gの光学活性(2S, 3R) -ジヒドロスフィンゴシンを得た。収率74% (水添化合物から) 、融点84~86°C、[α]_D²⁵=+2.9° (c=0.28, CHCl₃)。

[0038] ¹H-NMR[400 MHz, CDCl₃/CD₃OD(容量比5/1), δ] ; 0.88 (t, 3H, J=6.9 Hz, CH₃), 1.27 (br.s, 26H), 1.42-1.55 (m, 2H), 2.78 (ddd, 1H, J=6.7 Hz, J=4.4 Hz, J=3.9 Hz, CH-N), 3.56-3.62 (m, 1H, CH-O), 3.62 (dd, 1H, J=11.2 Hz, J=6.7 Hz, CH-O), 3.70 (dd, 1H, J=11.2 Hz, J=3.9 Hz, CH-O).

IR(KBr, ν cm⁻¹) ; 3600-3100 (s, OH, NH), 1600 (w, NH), 1100-1000 (m, C-O, C-N).

Mass(m/z) ; 303 (15), 301 (2), 271 (100), 252 (6), 176 (6), 90 (20), 60 (98), 43 (95), 28 (48).

[0039] 実施例2

(2R, 3R) -2-アミノヘキサデカン-1, 3-ジオールの合成

あらかじめ窒素置換を行った100 mlのステンレスオートクレーブに、2-N-アセトアミド-テトラデカノイル酢酸メチルエステル0.80 g (2.34 mmol) 及び参考例2に準じて合成したルテニウム-光学活性ホスフィン錯体Ru₂Cl₄ [(+)-T-BINAP], (NEt₃) 2

9. 5 mg (0. 016 mmol) を二塩化メチレン 8 ml に溶かしたものを加え、50°C、水素圧 50 atm で 20 時間攪拌して反応させた。水添反応物の溶媒を留去し、残留物を n-ヘキサンと酢酸エチル 20:1 の混合溶媒から結晶化して 0.75 g の結晶を得た。この結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 ~ 1/4 (容量比)) にて精製し 0.73 g の (2S, 3R)-2-N-アセトアミド-3-ヒドロキシヘキサデカン酸メチルエステルを得た。収率 9.0%、融点 92 ~ 94°C, $[\alpha]_{D}^{25} = +13.1^\circ$ ($c=0.29, \text{CHCl}_3$)、光学純度 9.8% e. e.。

【0040】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 0.88 (t, 3H, $J=6.9$ Hz, CH_3), 1.26 (br.s, 20H), 1.32-1.52 (m, 4H), 1.95 (br.s, 1H, OH), 2.08 (s, 3H, AcN), 3.77 (s, 3H, CO_2Me), 4.12 (dt, 1H, $J=6.6$ Hz, $J=2.1$ Hz, $\text{CH}-\text{O}$), 4.66 (dd, 1H, $J=9.0$ Hz, $J=2.1$ Hz, $\text{CH}-\text{N}$), 6.24 (d, 1H, $J=9.0$ Hz, NH).
 $\text{IR}(\text{KBr}, \nu \text{ cm}^{-1})$: 3400 (s, OH), 3310 (s, NH), 1735 (s, CO_2Me), 1710 (s, CO_2Me), 1655 (s, CON), 1545 (s, NH), 1285 (s, C-O).
 $\text{Mass}(m/z)$: 344 (30), 325 (5), 312 (5), 293 (8), 284 (30), 266 (25), 242 (40), 224 (10), 160 (25), 131 (100), 99 (100), 89 (100), 82 (35), 72 (30), 57 (40), 43 (35), 28 (46).

【0041】 (2S, 3R)-体 0.73 g を 5% 塩酸水 (8 ml) と 1, 4-ジオキサン (8 ml) の混合溶媒に加え、2.5 時間加熱還流下攪拌した。氷冷下 6N 塩酸 (8 ml) を加え、冷所にて 16 時間放置してアミンの塩酸塩を析出させ、結晶を濾過後、乾燥して塩酸塩 0.49 g を得た。融点 188 ~ 190°C。

【0042】 塩酸塩 0.49 g を乾燥 THF (5.0 ml) に加え、氷冷攪拌下に水素化リチウムアルミニウム (1.4 g, 0.036 mol) を加えた後、3 時間加熱還流下に攪拌した。反応溶液を氷冷下に 10% 水酸化ナトリウム水 (200 ml) で処理した後、ジエチルエーテル (200 ml × 2 回) で抽出し、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して粗生成物 0.32 g を得た。これを酢酸エチルから再結晶化し、濾過後、結晶を n-ペンタンで洗浄して 0.28 g の光学活性 (2R, 3R)-2-アミノヘキサデカン-1, 3-ジオールを得た。収率 6.8% (水添化合物から)、融点 104 ~ 106°C, $[\alpha]_{D}^{25} = +8.0^\circ$ ($c=0.075, \text{CHCl}_3$)。

【0043】 $^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (容量比 5/1), δ] : 0.88 (t, 3H, $J=6.9$ Hz, CH_3), 1.27 (br.s, 22H), 1.43-1.53 (m, 2H), 2.73-2.79 (m, 1H, CH-N), 3.55 (dd, 1H, $J=11.1$ Hz, $J=5.5$ Hz, $\text{CH}-\text{O}$), 3.54-3.60 (m, 1H, $\text{CH}-\text{O}$), 3.67 (dd, 1H, $J=11.1$ Hz, $J=4.4$ Hz, -CH-O).

$\text{IR}(\text{KBr}, \nu \text{ cm}^{-1})$: 3380 (s, OH), 3360 (m, NH), 33

10 (m, NH), 1580 (m, N-H), 1470 (m, CH), 1130 (s, C-O).
 $\text{Mass}(m/z)$: 274 (25), 242 (100), 224 (8), 214 (6), 90 (90), 60 (100), 43 (100), 28 (70).
【0044】 実施例 3
(2R, 3S)-2-アミノヘキサデカン-1, 3-ジオールの合成
実施例 2 中で得られた (2S, 3R)-2-N-アセトアミド-3-ヒドロキシヘキサデカン酸メチルエステル 0.73 g (2.00 mmol) の乾燥ベンゼン (20 ml) 溶液に、氷冷下に塩化チオニル 1.6 ml (0.023 mol) を 30 分間で滴下し、室温下に 4 時間攪拌後、氷冷下に水 (20 ml) を加え、室温下に 14 時間攪拌した。有機層を分離後、水層をジエチルエーテル (20 ml × 2 回) で抽出し、あわせた有機層を減圧下に溶媒を留去し、粗反転生成物 (2S, 3S)-体 0.89 g を得た。結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 ~ 1/4 (容量比)) にて精製し 0.72 g の (2S, 3S)-2-N-アセトアミド-3-ヒドロキシヘキサデカン酸メチルエステルを得た。収率 9.2%、融点 80 ~ 82°C, $[\alpha]_{D}^{25} = -24.2^\circ$ ($c=0.53, \text{CHCl}_3$)。さらに (2S, 3S)-体 0.72 g を 5% 塩酸水 (8 ml) と 1, 4-ジオキサン (8 ml) の混合溶媒に加え、2.5 時間加熱還流下に攪拌した。氷冷下に 6N 塩酸 (8 ml) を加え、冷所にて 16 時間放置してアミンの塩酸塩を析出させ、結晶を濾過後、乾燥して塩酸塩 0.49 g を得た。融点 130 ~ 133°C。
【0045】 塩酸塩 0.49 g を乾燥 THF (5.0 ml) に加え、氷冷攪拌下、水素化リチウムアルミニウム (1.4 g, 0.036 mol) を加えた後、3 時間加熱還流下に攪拌した。反応溶液を氷冷下に 10% 水酸化ナトリウム水 (200 ml) で処理した後、ジエチルエーテル (200 ml × 2 回) で抽出し、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して粗生成物 0.32 g を得た。これを n-ヘキサンから再結晶化し、濾過後、結晶を n-ペンタンで洗浄して 0.28 g の非天然型光学活性 (2R, 3S)-2-アミノヘキサデカン-1, 3-ジオールを得た。収率 6.8% (水添化合物から)、融点 81 ~ 83°C, $[\alpha]_{D}^{25} = -3.0^\circ$ ($c=0.265, \text{CHCl}_3$)。
【0046】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (容量比 5/1), δ) : 0.88 (t, 3H, $J=6.9$ Hz, CH_3), 1.27 (br.s, 22H), 1.42-1.55 (m, 2H), 2.78 (ddd, 1H, $J=6.7$ Hz, $J=4.4$ Hz, $J=3.9$ Hz, CH-N), 3.56-3.62 (m, 1H, $\text{CH}-\text{O}$), 3.62 (dd, 1H, $J=11.2$ Hz, $J=6.7$ Hz, $\text{CH}-\text{O}$), 3.70 (dd, 1H, $J=11.2$ Hz, $J=3.9$ Hz, $\text{CH}-\text{O}$).
 $\text{IR}(\text{KBr}, \nu \text{ cm}^{-1})$: 3600-3100 (s, OH, NH), 1600 (w, NH), 1100-1000 (m, C-O, C-N).
 $\text{Mass}(m/z)$: 274 (40), 242 (100), 224 (6), 252 (6),

109 (4), 90 (40), 60(100), 43 (100), 28 (58).

【0047】参考例3

(2R, 3S) -2-N-ベンズアミド-3-ヒドロキシオクタデカン酸メチルエステルの合成

あらかじめ窒素置換を行った300m lのステンレスオートクレーブに、2-N-ベンズアミド-ヘキサデカノイル酢酸エチルエステル9. 60g (23. 7mmol) 及び参考例1に準じて合成したルテニウム-光学活性ホスフィン錯体Ru₂Cl₄[(-)-T-BINAP]·(NEt₃) 107mg (0. 060mmol) を二塩化メチレン50m lに溶かしたものと加え、50°C、水素圧50atmで84時間攪拌して反応させた。水添反応物の溶媒を留去し、残留物をN-ヘキサンから結晶化して9. 26gの結晶を得た。この結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/4(容量比))にて精製し9. 20gの(2R, 3S) -2-N-ベンズアミド-3-ヒドロキシオクタデカン酸メチルエステルを得た。収率95%、融点76~78°C、[α]_D²⁵=-4. 9°(c=0.265, CHCl₃)、光学純度74%e. e.。

【0048】¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃, δ) : 0.88 (t, 3H, J=6.9Hz, CH₃), 1.25 (br.s, 24H), 1.35-1.65 (m, 4H), 3.80 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.22-4.28 (m, 1H, CH-O), 4.88 (dd, 1H, J=8.9Hz, J=2.0Hz, CH-N), 6.87 (d, 1H, J=8.9Hz, NH), 7.42-7.56 (m, 3H, m-2H, p-1H), 7.82-7.88 (m, 2H, o-2H).

IR(KBr, ν cm⁻¹) : 3370(s, OH, NH), 1750 (s, CO₂Me), 1635 (s, CON), 1545 (s, NH).

Mass(m/z): 434 (10), 433 (2), 415 (40), 356 (22), 310 (20), 252 (6), 222 (6), 193 (98), 161 (100), 134 (55), 105 (98), 96 (58), 83 (90), 68 (45), 57 (45), 31(98), 28(98)

【0049】参考例4

(2R, 3S) -2-N-アセトアミド-3-ヒドロキシオクタデカン酸エチルエステルの合成

あらかじめ窒素置換を行った300m lのステンレスオートクレーブに、2-N-アセトアミド-ヘキサデカノイル酢酸エチルエステル9. 90g (25. 8mmol) 及び参考例1に準じて合成したルテニウム-光学活性ホスフィン錯体Ru₂Cl₄[(-)-T-BINAP]·(NEt₃) 117mg (0. 065mmol) を二塩化メチレン40m lに溶かしたものと加え、50°C、水素圧50atmで29時間攪拌して反応させた。水添反応物の溶媒を留去し、残留物をn-ヘキサンと酢酸エチルの20:1の混合溶媒から結晶化して8. 2gの結晶を得た。この結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/4(容量比))にて精製し8. 0gの(2R, 3S) -2-N-アセトアミド-3-ヒドロキシオクタデカン酸エチルエステルを得た。収率81%、融点86~88°C、[α]_D²⁵=-12. 3°(c=0.235, CHCl₃)、光学純度92%e. e.。

【0050】¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃, δ) : 0.88 (t, 3H, J=6.9Hz, CH₃), 1.26 (br.s, 26H), 1.30 (t, 3H, J=7.2Hz, O-C-CH₃), 1.45-1.52 (m, 2H), 2.07 (s, 3H, AcN), 4.08-4.14 (m, 1H, CH-O), 4.23 (dq, 2H, J=7.2Hz, J=2.1Hz, CO₂CH₃), 4.64(dd, 1H, J=9.0Hz, J=2.2Hz, CH-N), 6.17 (d, 1H, J=9.0Hz, NH).

IR(KBr, ν cm⁻¹) : 3510(s, OH), 3290 (s, NH), 1720 (s, CO₂Et), 1655 (s, CON), 1555 (s, NH), 1290 (s, C-O).

Mass(m/z): 386 (6), 367 (8), 324 (20), 312 (40), 294 (92), 270 (35), 252 (10), 222 (6), 196 (8), 174 (20), 145 (100), 124 (12), 110 (20), 103 (100), 99 (100), 82 (99), 72 (66), 56 (52), 32 (100), 28 (100).

【0051】

【発明の効果】本発明は、安全で簡便に光学活性ジヒドロスフィンゴシン類を高い光学純度で得ることを可能にする。

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】平成11年(1999)5月18日

【公開番号】特開平6-80617
 【公開日】平成6年(1994)3月22日
 【年通号数】公開特許公報6-807
 【出願番号】特願平4-255443
 【国際特許分類第6版】

C07C 233/47
 B01J 31/24
 // C07B 53/00
 61/00 300
 [F I]
 C07C 233/47
 B01J 31/24
 C07B 53/00 B
 61/00 300

【手続補正書】

【提出日】平成9年12月12日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

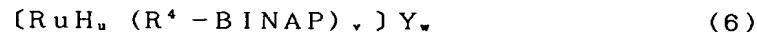
【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(1)

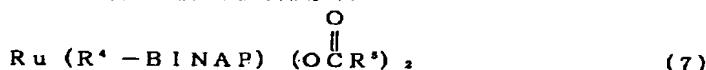
【化1】(式中、R¹は炭素原子数が11個～21個の高級アルキル基を示し、R²は低級アルキル基、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、または低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいベンジル基を示し、R³は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、または低級アルキル基もしくは*

(式中、R⁴-BINAPは次の一般式(5))

【化4】で表わされる光学活性三級ホスフィンを示し、R⁴は水素原子、メチル基又はtert-ブチル基を示し、Sは三級アミンを示し、yが0のときxは2、zは4、pは1を示し、yが1のときxは1、zは1、pは※



(式中、R⁴-BINAPは上記と同じ意義を有し、YはClO₄、BF₄又はPF₆を示し、uが0のときvは1、wは2を示し、uが1のときvは2、wは1を示す)で表わされるものである請求項1記載の製造方法。★



*低級アルコキシ基で置換されていてもよいベンジルオキシ基を示す)で表わされる2-N-アシリアルアミノ-高級アシリル酢酸エステル化合物を、ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体を触媒として不斉水素化を行い、次の一般式(2)

【化2】(式中、*印は不斉炭素原子であることを示し、R¹、R²及びR³は上記と同じ意義を有する)で表わされる光学活性2-N-アシリアルアミノ-3-ヒドロキシ高級カルボン酸誘導体を得、ついでこれを必要に応じて3位水酸基の立体配置を反転した後、加水分解及び還元することを特徴とする次の一般式(3)

【化3】(式中、R¹及び*印は上記と同じ意義を有する)で表わされる光学活性ジヒドロスフィンゴシン類の製造方法。

【請求項2】 ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体が次の一般式(4)

※0を示す)で表わされるものである請求項1記載の製造方法。

【請求項3】 ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体が一般式(6)



(式中、 $R^4-BINAP$ は上記と同じ意義を有し、 R^5 は低級アルキル基またはトリフルオロメチル基を示す。)で表わされるものである請求項1記載の製造方 *

$[Ru(R^4-BINAP)MC_1]$

(式中、 $R^4-BINAP$ は上記と同じ意義を有し、MはZn、Al、TiまたはSnを意味し、XはN(C₂H₅)₃またはCH₃CO₂を意味し、XがN(C₂H₅)₃の場合、Iが2、mが1であり、かつMがZnのときはkが4、Alのときはkが5、TiまたはSnのときはkが6であり、XがCH₃CO₂の場合、Iが1、mが2であり、かつMがZnのときはkが2、Alのときはkが3、TiまたはSnのときはkが4である。)で表わされるものである請求項1記載の製造方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0005

【補正方法】変更

【補正内容】

【0005】ところで、このような生理活性をもつセラミド類、セレブロシド及びガングリオシドは、そのスフィンゴシン部分に通常2つの不斉炭素原子を有する。前述の例中、前者のシンビオールアミドおよび後者の生理活性セレブロシド及びガングリオシドは、いずれも(2S、3R)の光学活性体である。したがって、かかるジヒドロスフィンゴシンを製造するにあたっては、2つの不斉部分が制御された光学活性体を得ることが要求される。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正内容】

【0010】(c)の方法としては、バルミチルアルデヒドからホーナー-エモンス(Horner-Emmens)反応により(E)-2-オクタデセン-1-オールを合成し、次いでtert-ブチルヒドロペルオキシドを用いたシャープレスの不斉エポキシ化反応により、光学活性エポキシドを得、これと窒素求核種との反応によりエポキシ開環反応を行って光学活性な(+)-D-ジヒドロスフィンゴシンを得る方法

(K. Moriya, Tetrahedron Lett., 22, 4433 (1981), W. R. Roushら, J. Org. Chem., 50, 3752 (1985))が報告されている。しかし、上述の方法では、光学純度の高いエポキシドを得るために高純度の2-オクタデセン-1-オールのトランス体が必要であるうえ、酸化剤として安全性上好ましくないtert-ブチルヒドロペルオキシド等の過酸化物を過剰量使用しなければならず、満足できるものではなかった。以上のように

*法。

【請求項5】ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体が
一般式(8)

(8)

にさまざまな方法で光学活性ジヒドロスフィンゴシンの合成が試みられているにもかかわらず、光学純度、大量合成に優れた工業的な方法としてはいずれも満足できるものではなかった。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正内容】

【0013】(式中、 R^2 は低級アルキル基、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてよいフェニル基、または低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてよいベンジル基を示し、 R^3 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてよいフェニル基、または低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてよいベンジルオキシ基を示し、*印は不斉炭素原子を表す。)

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正内容】

【0019】(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は上記と同じ意義を有し、*印は不斉炭素原子であることを示す)で表わされる光学活性2-N-アシルアミノ-3-ヒドロキシ高級カルボン酸誘導体を得、ついでこれを必要に応じて3位水酸基の立体配置を反転した後、加水分解及び還元することにより、次の一般式(3)

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正内容】

【0027】で表わされる光学活性三級ホスフィンを示し、 R^4 は水素原子、メチル基又はtert-ブチル基を示し、Sは三級アミンを示し、yが0のときxは2、zは4、pは1を示し、yが1のときxは1、zは1、pは0を示す)で表わされるものが挙げられる。その他、特開昭63-41487号公報、特開平1-68387号公報、特開平1-165561号公報等に報告されている類似のルテニウム-光学活性ホスフィン錯体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。次にその具体例を示す。

$Ru_2Cl_4(BINAP)_2(NEt_3)$

[BINAPは、2、2'-ビス(ジフェニルホスフィ

ノ) -1、1' -ビナフチルを意味し、Etはエチル基を意味する。]
 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{T-BINAP})_2(\text{NEt}_3)_2$
 [T-BINAPは、2、2' -ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1、1' -ビナフチルを意味する。]
 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{t-Bu-BINAP})_2(\text{NEt}_3)_2$
 [t-Bu-BINAPは、2、2' -ビス(ジ-p-tert-ブチルフェニルホスフィノ)-1、1' -ビナフチルを意味する。]
 $\text{RuHCl}(\text{BINAP})_2$
 $\text{RuHCl}(\text{T-BINAP})_2$
 $\text{RuHCl}(\text{t-Bu-BINAP})_2$
 $[\text{Ru}(\text{BINAP})](\text{ClO}_4)_2$
 $[\text{Ru}(\text{T-BINAP})](\text{ClO}_4)_2$
 $[\text{Ru}(\text{t-Bu-BINAP})](\text{ClO}_4)_2$
 $[\text{Ru}(\text{BINAP})](\text{BF}_4)_2$
 $[\text{Ru}(\text{T-BINAP})](\text{BF}_4)_2$
 $[\text{Ru}(\text{t-Bu-BINAP})](\text{BF}_4)_2$
 $[\text{Ru}(\text{BINAP})](\text{PF}_6)_2$
 $[\text{Ru}(\text{T-BINAP})](\text{PF}_6)_2$
 $[\text{RuH}(\text{BINAP})_2]\text{ClO}_4$
 $[\text{RuH}(\text{T-BINAP})_2]\text{ClO}_4$
 $[\text{RuH}(\text{BINAP})_2]\text{BF}_4$
 $[\text{RuH}(\text{T-BINAP})_2]\text{BF}_4$
 $[\text{RuH}(\text{BINAP})_2]\text{PF}_6$
 $[\text{RuH}(\text{T-BINAP})_2]\text{PF}_6$
 $\text{Ru}(\text{BINAP})(\text{OCOCH}_3)_2$
 $\text{Ru}(\text{BINAP})(\text{OCOCF}_3)_2$
 $\text{Ru}(\text{T-BINAP})(\text{OCOCH}_3)_2$
 $\text{Ru}(\text{BINAP})(\text{OCO}-\text{t-Bu})_2$
 (t-Buはtert-ブチル基を意味する。)
 $\text{Ru}(\text{T-BINAP})(\text{OCOCF}_3)_2$
 $\text{Ru}(\text{t-Bu-BINAP})(\text{OCOCH}_3)_2$
 $[\text{Ru}(\text{BINAP})\text{ZnCl}_4]_2(\text{NEt}_3)_2$
 $[\text{Ru}(\text{BINAP})\text{AlCl}_5]_2(\text{NEt}_3)_2$
 $[\text{Ru}(\text{BINAP})\text{SnCl}_6]_2(\text{NEt}_3)_2$
 $[\text{Ru}(\text{BINAP})\text{TiCl}_6]_2(\text{NEt}_3)_2$
 $[\text{Ru}(\text{T-BINAP})\text{ZnCl}_4]_2(\text{NEt}_3)_2$
 $[\text{Ru}(\text{T-BINAP})\text{AlCl}_5]_2(\text{NEt}_3)_2$
 $[\text{Ru}(\text{T-BINAP})\text{SnCl}_6]_2(\text{NEt}_3)_2$
 $[\text{Ru}(\text{T-BINAP})\text{TiCl}_6]_2(\text{NEt}_3)_2$
 $[\text{Ru}(\text{BINAP})\text{ZnCl}_2]_2(\text{OCOCH}_3)_2$
 $[\text{Ru}(\text{BINAP})\text{AlCl}_3]_2(\text{OCOCH}_3)_2$
 $[\text{Ru}(\text{BINAP})\text{SnCl}_4]_2(\text{OCOCH}_3)_2$
 $[\text{Ru}(\text{BINAP})\text{TiCl}_4]_2(\text{OCOCH}_3)_2$
 $[\text{Ru}(\text{T-BINAP})\text{ZnCl}_2]_2(\text{OCOC}\text{H}_3)_2$
 $[\text{Ru}(\text{T-BINAP})\text{AlCl}_3]_2(\text{OCOC}\text{H}_3)_2$
 $[\text{Ru}(\text{T-BINAP})\text{SnCl}_4]_2(\text{OCOC}\text{H}_3)_2$

$\text{H}_3)_2$
 $[\text{Ru}(\text{T-BINAP})\text{TiCl}_4](\text{OCOC}\text{H}_3)_2$
【手続補正7】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】0032
【補正方法】変更
【補正内容】
【0032】参考例1
 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4[(-)\text{-T-BINAP}]_2(\text{NEt}_3)_2$ の合成
 $[\text{RuCl}_2(\text{COD})]_{\text{nlg}}(3.56\text{mmol})$
(式中、CODは1, 5-シクロオクタジエンを示す)、(-)-T-BINAP 2.9g (4.27mmol)
(式中、T-BINAPは2, 2' -ビス[ジ-p-トリルホスフィノ]-1, 1' -ビナフチルを示す)及びトリエチルアミン 1.5g を50mlのトルエン中に窒素雰囲気下に加えた。加熱攪拌をトルエン還流下に行ない、6時間反応せしめた後、冷却し、析出した結晶をろ別した。この結晶をトルエンに溶解し、この中にジェチルエーテルを徐々に加えて再結晶化を行ない、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4[(-)\text{-T-BINAP}]_2(\text{NEt}_3)_2$ の結晶 2.24gを得た。
参考例2
 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4[(+)-\text{T-BINAP}]_2(\text{NEt}_3)_2$ の合成
(-)-T-BINAPの代わりに (+)-T-BINAPを用いた外は参考例1と同様に操作を行ない、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4[(+)-\text{T-BINAP}]_2(\text{NEt}_3)_2$ を得た。
実施例1
(2S, 3R) -ジヒドロスフィンゴシンの合成
あらかじめ窒素置換を行った300mlのステンレスオートクレーブに、2-N-アセトアミド-ヘキサデカノイル酢酸メチルエステル 8.4g (22.7mmol) 及び参考例1に準じて合成したルテニウム-光学活性ホスフィン錯体 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4[(-)\text{-T-BINAP}]_2(\text{NEt}_3)_2$ (T-BINAPは2, 2' -ビス[ジ-p-トリルホスフィノ]-1, 1' -ビナフチルを示す) 102mg (0.057mmol) を塩化メチレン 40ml に溶かしたものを加え、50°C、水素圧 50 atmで45時間攪拌して反応させた。水添反応物の溶媒を留去し、残留物をn-ヘキサンと酢酸エチル 80:1の混合溶媒から結晶化して 8.4g の結晶を得た。この結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 ~ 1/4 (容量比)) にて精製し 8.0g の (2R, 3S) -2-N-アセトアミド-3-ヒドロキシオクタデカン酸メチルエステルを得た。収率 95%、融点 95 ~ 96°C、 $[\alpha]_D^{28} = -$

11. 1° (C = 1. 05, CHCl₃)、光学純度 98% e. e.。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

【補正内容】

【0039】実施例2

(2R, 3R)-2-アミノヘキサデカン-1, 3-ジオールの合成あらかじめ窒素置換を行った100m1のステンレスオートクレーブに、2-N-アセトアミド-テトラデカノイル酢酸メチルエステル0. 80g (2. 34mmol) 及び参考例2に準じて合成したルテニウム-光学活性ホスフィン錯体Ru₂C1₄ [(+)-T-BINAP] (NEt₃) 29. 5mg (0. 016mmol) を塩化メチレン8m1に溶かしたものと加え、50°C、水素圧50atmで20時間攪拌して反応させた。水添反応物の溶媒を留去し、残留物をn-ヘキサンと酢酸エチル20:1の混合溶媒から結晶化して0. 75gの結晶を得た。この結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/4(容量比)) にて精製し0. 73gの(2S, 3R)-2-N-アセトアミド-3-ヒドロキシヘキサデカン酸メチルエステルを得た。収率90%、融点92~94°C、[α]_D²⁵=+13. 1° (c=0. 29, CHCl₃)、光学純度98%e. e.。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0047

【補正方法】変更

【補正内容】

【0047】参考例3

(2R, 3S)-2-N-ベンズアミド-3-ヒドロキシオクタデカン酸メチルエステルの合成
あらかじめ窒素置換を行った300m1のステンレスオートクレーブに、2-N-ベンズアミド-ヘキサデカノイル酢酸メチルエステル9. 60g (23. 7mmol) 及び参考例1に準じて合成したルテニウム-光学活性ホスフィン錯体Ru₂C1₄ [(-)T-BINAP] (NEt₃) 107mg (0. 060mmol) を塩化メチレン50m1に溶かしたものと加え、50°C、水素圧50atmで84時間攪拌して反応させた。*

* 水添反応物の溶媒を留去し、残留物をn-ヘキサンから結晶化して9. 26gの結晶を得た。この結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/4(容量比)) にて精製し9. 20gの(2R, 3S)-2-N-ベンズアミド-3-ヒドロキシオクタデカン酸メチルエステルを得た。収率95%、融点76~78°C、[α]_D²⁵=-4. 9° (c=0. 265, CHCl₃)、光学純度74%e. e.。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0049

【補正方法】変更

【補正内容】

【0049】参考例4

(2R, 3S)-2-N-アセトアミド-3-ヒドロキシオクタデカン酸エチルエステルの合成
あらかじめ窒素置換を行った300m1のステンレスオートクレーブに、2-N-アセトアミド-ヘキサデカノイル酢酸エチルエステル9. 90g (25. 8mmol) 及び参考例1に準じて合成したルテニウム-光学活性ホスフィン錯体Ru₂C1₄ [(-)T-BINAP] (NEt₃) 117mg (0. 065mmol) を塩化メチレン40m1に溶かしたものと加え、50°C、水素圧50atmで29時間攪拌して反応させた。水添反応物の溶媒を留去し、残留物をn-ヘキサンと酢酸エチルの20:1の混合溶媒から結晶化して8. 2gの結晶を得た。この結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/4(容量比)) にて精製し8. 0gの(2R, 3S)-2-N-アセトアミド-3-ヒドロキシオクタデカン酸エチルエステルを得た。収率81%、融点86~88°C、[α]_D²⁵=-12. 3° (c=0. 235, CHCl₃)、光学純度92%e. e.。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】化6

【補正方法】変更

【補正内容】

【化6】

